

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1951

THÈSE

1111 1

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Jacques DEBRAY**

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 7 Octobre 1928, à Paris-X<sup>e</sup>

---

*Présentée et soutenue publiquement le 29 novembre 1951*

---

LEUCOSES AIGÜES  
ET SARCOMES DES ORGANES  
HEMATOPOÏETIQUES

*ETUDE*

*CLINIQUE - CYTOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE  
DE LEURS RELATIONS*

---

Président : M. LEMAIRE, Professeur.

---

PARIS  
IMPRIMERIE R. FOULON  
29, RUE DEPARCIEUX, 29  
1951



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1951

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Jacques DEBRAY**

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 7 Octobre 1928, à Paris-X<sup>e</sup>

---

*Présentée et soutenue publiquement le 29 novembre 1951*

---

LEUCOSES AIGÜES  
ET SARCOMES DES ORGANES  
HEMATOPOÏÉTIQUES

*ETUDE  
CLINIQUE - CYTOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE  
DE LEURS RELATIONS*

---

Président : M. LEMAIRE, Professeur.

---

PARIS  
IMPRIMERIE R. FOULON  
29, RUE DEPARCIEUX, 29  
1951



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40153323\\_0085](https://archive.org/details/IA40153323_0085)

# DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... Léon BINET  
*Membre de l'Institut*

ASSESSEUR ..... Jean VERNE

## I. — PROFESSEURS

MM.

|                                                                                    |                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anatomie                                                                           | OLIVIER (E.)                                                                                                    |
| Anatomie pathologique                                                              | DELARUE                                                                                                         |
| Bactériologie                                                                      | GASTINEL (P.)                                                                                                   |
| Biologie médicale                                                                  | VERNE (J.)                                                                                                      |
| Cancérologie médicale et sociale                                                   | HUGUENIN (R.)                                                                                                   |
| Carcinologie                                                                       | OBERLING (C.)                                                                                                   |
| Chimie médicale                                                                    | POLONOVSKI (M.)                                                                                                 |
| Cliniques chirurgicales                                                            | <div> <div>Hôtel-Dieu</div> <div>Saint-Antoine</div> <div>Salpêtrière</div> <div>Cochin</div> </div> BROCQ (P.) |
| Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique                                  | CADENAT (F.)                                                                                                    |
| Clinique de cardiologie                                                            | MONDOR (H.)                                                                                                     |
| Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie                                    | QUENU (J.)                                                                                                      |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire                                            | MERLE D'AUBIGNE (R.)                                                                                            |
| Clinique de la tuberculose                                                         | DONZELOT (E.)                                                                                                   |
| Clinique de neuro-chirurgie                                                        | FEVRE (M.)                                                                                                      |
| Clinique de puériculture                                                           | MONOD (R.)                                                                                                      |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques                                    | BERNARD (E.)                                                                                                    |
| Clinique des maladies du sang                                                      | PETIT-DUTAILLIS (D.)                                                                                            |
| Clinique des maladies du système nerveux                                           | LELONG (M.)                                                                                                     |
| Clinique des maladies des enfants                                                  | DEGOS (R.)                                                                                                      |
| Clinique des maladies infectieuses                                                 | CHEVALLIER (P.)                                                                                                 |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale                                   | ALAJOUANINE (T.)                                                                                                |
| Clinique gynécologique                                                             | DEBRE (R.)                                                                                                      |
| Cliniques médicales                                                                | <div> <div>Hôtel-Dieu</div> <div>Bichat</div> <div>Cochin</div> <div>Pitié</div> </div> MOLLARET (F.)           |
| Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique                               | DELAY (J.)                                                                                                      |
| Clinique médicale propédeutique                                                    | FUNCK-BRENTANO                                                                                                  |
| Cliniques obstétricales                                                            | <div> <div>Tarnier</div> <div>Baudelocque</div> <div>Port-Royal</div> </div> BENARD (H.)                        |
| Clinique ophtalmologique                                                           | LAROCHE (G.)                                                                                                    |
| Clinique oto-rhino-laryngologique                                                  | MOREAU (R.)                                                                                                     |
| Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel) | LIAN (C.)                                                                                                       |
| Clinique psychiatrique infantile                                                   | JUSTIN-BESANCON (E.)                                                                                            |
| Clinique rhumatologique                                                            | PASTEURVALLERY-RADOT (L.)                                                                                       |
| Clinique stomatologique                                                            | LANTUEJOUL (P.)                                                                                                 |
| Clinique thérapeutique chirurgicale                                                | LEVY-SOLAL (E.)                                                                                                 |
| Clinique thérapeutique médicale                                                    | LACOMME (M.)                                                                                                    |
| Clinique urologique                                                                | VELTER (E.)                                                                                                     |
| Embryologie                                                                        | AUBIN (A.)                                                                                                      |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie                                         | RICHET (C.)                                                                                                     |
| Histologie                                                                         | HEUYER (C.)                                                                                                     |
| Génétique                                                                          | COSTE (F.)                                                                                                      |
| Hygiène et clinique de la première enfance                                         | DECHAUME (M.)                                                                                                   |
| Hygiène et médecine préventive                                                     | SENEQUE (J.)                                                                                                    |
| Médecine du Travail                                                                | CHABROL (E.)                                                                                                    |
|                                                                                    | FEY (B.)                                                                                                        |
|                                                                                    | GIROUD (A.)                                                                                                     |
|                                                                                    | MOUQUIN (M.)                                                                                                    |
|                                                                                    | CHAMPY (C.)                                                                                                     |
|                                                                                    | LAMY (M.)                                                                                                       |
|                                                                                    | CATHALA (J.)                                                                                                    |
|                                                                                    | JOANNON (C.)                                                                                                    |
|                                                                                    | DESOILLE (H.)                                                                                                   |

|                                              |                            |
|----------------------------------------------|----------------------------|
| Médecine légale                              | PIEDELIEVRE (R.)           |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale | GAILLIARD (H.)             |
| Pathologie chirurgicale                      | DE GAUDART D'ALLAINES (F.) |
| Pathologie exotique                          | LAVIER (G.)                |
| Pathologie expérimentale et comparée         | LEMAIRE (A.)               |
| Pathologie médicale                          | BARIETY (M.)               |
| Pathologie et thérapeutique générales        | DE GENNES (L.)             |
| Pharmacologie et matière médicale            | HAZARD (R.)                |
| Physiologie                                  | BINET (L.)                 |
| Physique médicale                            | STROHL (A.)                |
| Radiologie médicale                          | DESGREZ (H.)               |
| Technique chirurgicale                       | MOULONGUET (P.)            |
| Thérapeutique                                | TURPIN (R.)                |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

## MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

| MM.                     |                 | MM.                      |                             |
|-------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------------------|
| Anatomie                | CORDIER (J.-C.) | Pathologie chirurgicale  | HUGUIER (J.)                |
|                         | Pr. s. ch.      |                          | LAURENCE (G.)               |
|                         | DEBEYRE (J.)    |                          | LEGER (L.)                  |
| Anatomie pathologique   | DELMAS (A.)     |                          | OLIVIER (Cl.)               |
|                         | Mlle GAUTHIER   |                          | PADOVANI (P.)               |
|                         | VILLARS (P.)    |                          | POILLEUX (M.)               |
| Bactériologie           | Pr. s. ch.      | Pathologie expérimentale | ROUX (M.)                   |
|                         | BUSSER (F.)     |                          | RUDLER (J.-C.)              |
|                         | FASQUELLE (R.)  |                          | VERNE (J.-M.)               |
| Biologie médicale       | NEVOT (A.)      |                          | MERKLEN (P.)                |
|                         | BOURLIERE (F.)  |                          |                             |
|                         | ETTORI (J.)     |                          |                             |
| Chimie médicale         | Pr. s. ch.      | Pathologie médicale      | BERNARD (J.)                |
|                         | JAYLE (M.-F.)   |                          | BOUDIN (G.)                 |
|                         | Pr. s. ch.      |                          | CASTAIGNE (P.)              |
| Dermato-syphiligraphie  | SCHAPIRA (G.)   |                          | CONTE (M.)                  |
|                         | DEGOS (R.)      |                          | DECOURT (J.)                |
|                         | BULLIARD (H.)   |                          | DOMART (A.)                 |
| Histologie              | Pr. s. ch.      |                          | DREYFUS (G.)                |
|                         | COUJARD (R.)    |                          | FAUVERT (R.)                |
|                         | DESCLAUX (P.)   |                          | HAMBURGER (J.)              |
| Hydrologie              | DEBRAY (C.)     |                          | KOURILSKY (R.)              |
|                         | BOYER (J.)      |                          | MAURIC (G.)                 |
|                         | DEPARIS (M.)    |                          | MILLIEZ (P.)                |
| Médecine légale         | DEROBERT (L.)   |                          | PERRAULT (M.)               |
|                         | GAULTIER (J.)   |                          | RAMBERT (P.)                |
| Neurochirurgie          | N...            |                          | THIEFFRY (St.)              |
|                         | SEZE (S. DE)    |                          | TURIAF (J.)                 |
|                         | GRASSET (J.)    | Pédiatrie                | LAPLANE (R.)                |
| Obstétrique             | LEPAGE (F.)     |                          | MARIE (J.)                  |
|                         | MAYER (M.)      |                          | LEVY (Mlle J.)              |
|                         | MERGER (R.)     | Pharmacologie            | Pr. s. ch.                  |
| Ophtalmologie           | RAVINA (J.)     |                          | CHEYMOL (J.-H.)             |
|                         | VARANGOT (J.)   |                          | BARGETON (D.)               |
|                         | OFFRET (G.)     | Physiologie              | PARROT (J.-L.)              |
| Oto-rhino-laryngologie  | DESVIGNES (P.)  |                          | DOGNON (A.)                 |
|                         | HALPHEN (E.)    |                          | Pr. s. ch.                  |
|                         | MADUIRO (R.)    | Psychiatrie              | DJOURNO (A.)                |
| Parasitologie           | BRUMPT (L.)     |                          | GOUGEROT (L.)               |
|                         | CHABAUD         |                          | BARUK (H.)                  |
|                         | ABOULKER (P.)   | Stomatologie             | MICHAUX (L.)                |
| Pathologie chirurgicale | BAUMANN (J.)    |                          | CHAPUT (M <sup>me</sup> A.) |
|                         | GOSSET (J.)     |                          | PERRAULT (M.)               |
|                         |                 | Urologie                 | chargé d'enseign.           |
|                         |                 |                          | KUSS (R.)                   |

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES  
RAPPELES A L'EXERCICE  
POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*), GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*),  
LE LORIER (V.) (*Obstétrique*), VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

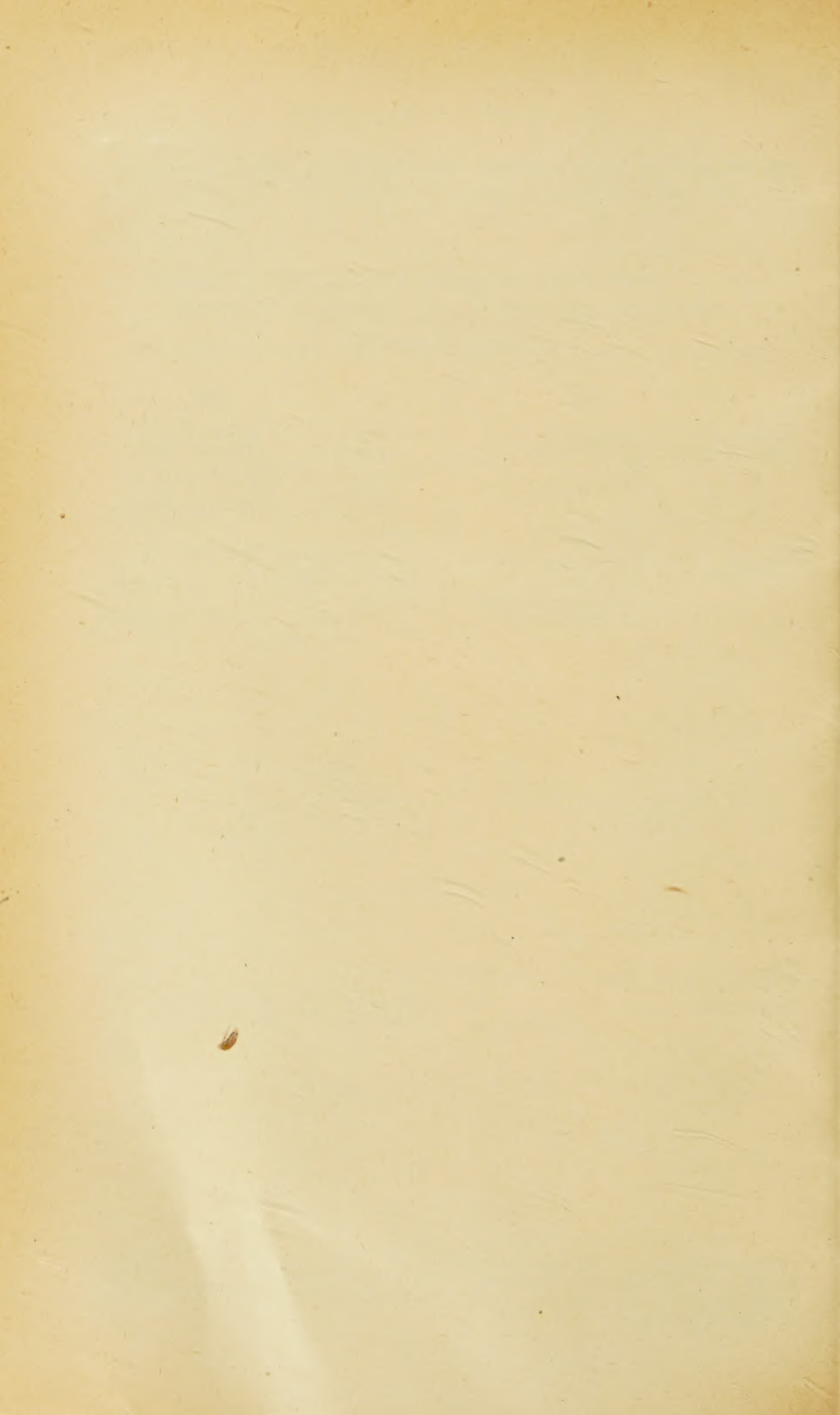
IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES  
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE  
A TITRE PERMANENT

|                          | MM.                                                                                          |                          | MM.                                            |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------|
| Clinique chirurgicale .. | { AMELINE (A.)<br>MENEGAUX (G.)<br>PATEL (J.)<br>SICARD (A.)                                 | Clinique médicale ....   | { MARCHAL (G.)<br>SOULIE (E.)                  |
| Clinique médicale ....   | { BOULIN (R.)<br>BROUET (G.)<br>CACHERA (R.)<br>GARCIN (J.)<br>HAGUENAU (M.)<br>LENEGRE (J.) | Clinique obstétricale .. | { DIGONNET (L.)<br>ECALLE (G.)<br>LACOMME (M.) |
|                          |                                                                                              | Clinique ophtalmologique | RENARD (G.)                                    |
|                          |                                                                                              | Clinique O.R.L.          |                                                |
|                          |                                                                                              | Clinique urologique ...  | COUVELAIRE (R.)                                |

MM.  
Secrétaire de la Faculté ..... MOREL (J.)  
Secrétaire-adjoint ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef ..... Docteur HAHN (A.)  
Bibliothécaires ..... Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.),  
LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



## A LA MEMOIRE DE MA MERE

*La fidélité au souvenir de son incomparable affection et de ses souffrances demeure pour moi le plus puissant stimulant de ma vie médicale.*

## A MA FEMME

*Dont l'attentive et affectueuse collaboration s'est déjà marquée dans ce travail.*

## A MON PERE

## A MON FRERE

AU PROFESSEUR A. LEMAIRE

Professeur de la Chaire de Pathologie Expérimentale et Comparée  
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

*Le privilège d'avoir été son interne  
m'a fait apprécier la qualité de son sens  
clinique, l'étendue de ses connaissances  
et la clarté de son enseignement.*

*Dans les moments pénibles, j'ai pu  
reconnaître sa délicatesse et son huma-  
nité. En me faisant le grand honneur  
d'accepter la présidence de cette thèse  
dont je lui fais hommage, il renforce  
des liens de respectueuse reconnaissance  
et de déférente sympathie.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. JUSTIN-BESANÇON.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOLLARET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LELONG.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BARIETY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEGOS.

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. DE GENNES.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CH. DEBRAY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. MILLIEZ.

MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAMBLING.

MONSIEUR LE DOCTEUR F. LAYANI.

MONSIEUR LE DOCTEUR H.-P. KLOTZ.

*Que tous trouvent ici l'assurance de  
ma respectueuse reconnaissance et l'ex-  
pression de ma fidèle estime..*

## AU DOCTEUR J. MALLARME

*Je dédie ce travail dont il a été l'inspirateur. Maître à l'esprit clair, je lui dois mon orientation et la fidélité de son amitié reste mon meilleur guide en hématologie.*

*Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma très profonde sympathie.*

## A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DELARUE

*En hommage de déférente admiration.*

## A MES CONFERENCIERS

P. MILLIEZ

J. MALLARME

J.-M. VERNE

L.-N. DESFOSSE

A MES COLLEGUES  
DE L'INTERNAT DES HOPITAUX DE PARIS

ET EN PARTICULIER

A MES AMIS

R. FLURIN

R. LAUMONIER

A. LAURAS

B. PIERQUIN

L. BERTAGNA

G. LEPERQ

AU DOCTEUR L. GUILLEMOT

*En témoignage d'indéfectible amitié  
et en souvenir de nos communs projets.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE ROUEN

*Qui furent mes premiers initiateurs en  
médecine et à qui je garde une fidèle  
reconnaissance.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEVE (*in memoriam*).

MONSIEUR LE DOCTEUR DUPREY.

MONSIEUR LE DOCTEUR CERNE.

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERSON.

MONSIEUR LE DOCTEUR FLEURY.

ET EN PARTICULIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. POTEZ  
Directeur de l'Ecole de Médecine de Rouen

EXTERNAT :

- 1942 MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE.
- 1943 MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BARIETY.
- 1943 MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEGOS.
- 1944 MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LELONG.
- 1945 MONSIEUR LE PROFESSEUR L. DE GENNES.

INTERNAT :

- 1947 MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTEUR VALLERY-RADOT
- 1947 MONSIEUR LE DOCTEUR A. NICAUD.
- 1948 MONSIEUR LE DOCTEUR F. LAYANI.
- 1948 MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMAIRE.
- 1949 MONSIEUR LE PROFESSEUR JUSTIN-BESANÇON.
- 1949 MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LELONG.
- 1950 MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAMBLING.
- 1950 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CH. DEBRAY.
- 1951 MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOLLARET.



## BUT DU PRÉSENT TRAVAIL

---

Les leucoses chroniques répondent assez généralement, dans leurs manifestations cliniques, leurs caractères hématologiques et leurs particularités évolutives, aux descriptions classiques.

Les leucoses à cytologie maligne, dont le nombre reconnu paraît sans cesse croissant, désarçonnent souvent les médecins non spécialistes par des aspects atypiques rejoignant les frontières tantôt des anémies pernicieuses, tantôt des aplasies médullaires, tantôt de la pathologie osseuse, et par leurs figures cytologiques dont la variété défie aisément toute classification systématisée.

Les tumeurs malignes des organes hématopoïétiques, de leur côté, n'échappent pas à la confusion des mots et des doctrines, d'autant plus que s'oppose souvent, à leur propos, la façon de voir des cytologistes et des histologistes. Lorsque s'associent tumeurs et leucose aiguë, l'abus de la terminologie ne connaît plus de limite et la confusion accrue des termes augmente aisément l'obscurité des débats doctrinaux dans un domaine dont les frontières ne sont pas facilement tracées

Nous nous proposons, à l'aide d'observations qu'ont bien voulu nous confier nos Maîtres dans les hôpitaux et le Docteur Jacques MALLARMÉ, d'essayer, en demeurant sur le terrain de l'observation clinique, secourue par l'étude cytologique et histologique, de reprendre cette question des relations entre tumeurs et leucémies, en demeurant éloigné de tout dogmatisme *a priori*.

Son intérêt d'ordre clinique et pratique, en dehors de la rareté des faits, nous paraît résider, au point de vue de la

médecine générale, dans les possibilités d'un diagnostic exact fournies par l'étude du sang jointe à celle de la moelle et des ponctions d'organe. Son intérêt doctrinal, souligné par le nombre des publications et celui des confusions terminologiques, tient surtout à sa position aux confins des affections systématisées du système réticulo-endothélial et des tumeurs malignes des organes hématopoïétiques, aux études de pathologie comparée qu'elles suscitent et aux problèmes même de la genèse et de la diffusion des leucémies et du cancer qu'elles soulèvent.

Nous reprendrons successivement l'étude de la leucosarcomatose de Sternberg et du chlorome, exemples classiques d'association de tumeurs et de leucémie. Nous verrons ensuite leurs relations avec les sarcomes des organes hématopoïétiques et les réticuloses, en confrontant les données de la clinique humaine et celles de la pathologie expérimentale.

---

# LES LEUCO-SARCOMATOSES

---

## HISTORIQUE

Dès 1873, TAYLOR publie des observations de leucémies avec tumeurs, le plus souvent médiastinales, découvertes à l'autopsie. En 1900, SÉRARD fait sa thèse sur les rapports des leucémies et des hypertrophies simples du thymus. ROCAZ, en 1902, à l'autopsie d'un enfant de quatre ans, mort de leucémie aiguë, trouve « une tumeur médiastinale », « d'origine thymique », avec présence de corpuscules de Hassal.

Mais surtout STERNBERG, dans ses mémoires de 1903, 1905 et 1916, isole la leucosarcomatose en tant qu'entité anatomo-clinique comme sarcome à point de départ lymphoïde et à généralisation sanguine rapide, répondant dans la série myéloïde à l'existence de la chloro-myélosarcomatose.

WEBSTER, en 1921, rassemble 22 cas semblables dans la littérature, en rapporte 4 nouveaux et les groupe ensemble, en pensant à l'origine infectieuse, sous le vocable de « Lymphadenosis leukemic or aleukemic ». LOUET consacre sa thèse, en 1925, au même sujet en faisant état de 38 observations. FLASHMAN et LEOPOLD, en 1939, font une revue portant sur 107 cas. Cependant, AUBERTIN, dans son article de l'*Encyclopédie médico-chirurgicale*, ne mentionne que 48 observations.

Ces variations de chiffres s'expliquent aisément, comme nous le verrons, par le caractère plus ou moins superposable à la description de STERNBERG exigé, selon les auteurs, pour être tenu comme entrant dans le cadre des leucosarcomatoses. Mais tous les faits comprennent toujours l'association de leucémie aiguë et de tumeurs anormalement volumineuses, dont le rôle primitif peut être discuté.

## ETIOLOGIE

L'âge d'élection se situe entre dix et vingt ans. Parmi ses 38 cas, LOUET en retrouve 17 apparus à cet âge. Il en rapporte un cas à six mois et 3 seulement au delà de quarante ans. Tous les auteurs sont d'accord pour noter la nette prédominance masculine, environ 80 % des cas.

En règle, les malades n'ont aucun antécédent particulier, bien que certains auteurs aient noté une fréquence plus grande du cancer dans les familles de ces malades.

Le rôle de la puberté et des perturbations endocriniennes propres à cette époque de la vie ne semble pas indifférent, sans qu'on puisse leur attribuer un rôle précis dans l'apparition de la maladie; mais elles semblent souvent constituer un terrain favorable aux évolutions particulièrement aiguës.

En dehors de ces constatations nuancées, le problème étiologique des leucosarcomatoses demeure aussi obscur que celui des leucoses et des sarcomes, que la maladie relie étroitement au moins sur les plans clinique et étiologique, comme son étude va nous le montrer.

### I. — LA TUMEUR APPAREMMENT PRIMITIVE

Dans 80 à 90 % des cas, elle est médiastinale (60 fois sur 107 dans la statistique de FLASHMAN et LEOPOLD). Elle est souvent énorme, dessinant sur les films radiographiques une ombre régulière, polycyclique, débordant largement de chaque côté dans les deux champs pulmonaires. Les clichés de profil et les tomographies en montrent le siège généralement antérieur, sa base peut s'estomper dans l'opacité plus ou moins élevée d'un épanchement pleural réactionnel.

Dans certains cas, le point de départ semble en être le thymus ou ses restes; beaucoup plus rarement, la plèvre comme dans deux cas de FLASHMAN et LEOPOLD, ou même la paroi thoracique. Après les localisations thoraciques, le point de départ

abdominal apparaît le plus fréquent (36 % des cas pour SYMERS). Mais ces localisations passent souvent inaperçues; elles sont certaines dans six cas de FLASHMAN et LEOPOLD, intéressant tantôt l'iléon, tantôt les ganglions rétro-péritonéaux, parfois même le péritoine. Très souvent, la symptomatologie clinique oriente vers une localisation abdominale profonde, sans apporter d'argument décisif quant au siège précis. Il en est ainsi dans quelques-unes des observations que nous rapportons.

Le point de départ cervical est retrouvé dans les observations de HUGUENIN, DELARUE et SARACINO, de HAUSWITH, ROSENOW et LANSMAN. Dans le premier cas, la tumeur cervicale s'associe d'emblée à une tumeur médiastinale. Il en est de même dans une observation de PICART, PERRIN et HORNEVO, avec volumineux sarcome cervico-médiastinal.

Les formes axillaires sont beaucoup plus rares que les formes dont le départ se situe au niveau de l'anneau pharyngé. Ainsi, dans les observations de DREYFUS et MILLIEZ, il s'agit d'un sarcome de l'amygdale, d'une tumeur de la voûte palatine.

Toutes les autres localisations initiales sont beaucoup plus rares : le menton (observation de Julien MARIE et collaborateurs), la rate (LOUET), les paupières, les yeux, l'utérus, les ovaires, le sein, la prostate, le crâne, le fémur, la peau (observation de leucémie après mycosis fongoïde de CAILLAU et LOUET et observation n° 10).

D'autres fois, la leucémie n'est pas précédée d'une seule tumeur, mais de localisations tumorales multiples d'emblée ou successivement. Ainsi, dans un cas de FLASHMAN et LEOPOLD, une tumeur inguinale s'associe à des tumeurs pelviennes; dans celui de FIESSINGER et GAULTIER, l'atteinte médiastinale est précédée d'une tumeur cervicale, et d'une splénomégalie; dans notre observation n° 9, les localisations médiastinale, sous-axillaire, sous-orbitaire, inguinale successives précèdent l'apparition de la leucémie.

Les modalités de découverte de ces tumeurs apparemment primitives sont variables :

a) Elles sont parfois cliniquement accessibles : c'est le cas des sarcomes ganglionnaires, pharyngés ou des atteintes cutanées.

b) Elles se démasquent par des signes de compression : grand syndrome médiastinal (cas de MOUQUIN, MACREZ et BASTIN) ou épanchement pleural pouvant masquer l'atteinte du médiastin. Signes abdominaux représentant des sources d'erreur de diagnostic, avec des syndromes chirurgicaux (comme dans notre observation n° 1) où des phénomènes occlusifs attirent l'attention, comme dans l'observation où l'abdomen de l'enfant augmente rapidement de volume.

c) Ailleurs, la tumeur est découverte alors que le malade est examiné pour un ensemble de signes cliniques orientant d'emblée vers une hémopathie maligne. Ainsi, dans le cas de CHEVALLIER, BLECHMAN, LÉVY et MONTLAUR, la pâleur, le purpura, font songer à une leucémie aiguë possible. Dans celui de MOUQUIN, des polyadénopathies évoquent d'emblée une maladie déjà diffuse.

d) Enfin, nombreux sont les cas où, chez un malade mort de leucémie aiguë, la découverte à l'autopsie d'une tumeur anormalement volumineuse, évoque son développement primitif et son évolution antérieure à la leucémie.

## II. — LA LEUCEMIE

Dès la découverte de la tumeur apparemment primitive, les éléments cliniques peuvent en être rassemblés : pâleur, hémorragies, fièvre, atteint de l'état général, comme dans les cas déjà cités de MOUQUIN et CHEVALLIER. Le foie et la rate sont énormes dès le premier examen, dans une observation de HUGUENIN, DELARUE et SARACINO.

Nous insistons spécialement sur la fréquence et l'importance de l'amaigrissement dans les semaines précédentes, particulièrement marqué chez les enfants, cette atteinte de l'état général étant plus soulignée, en moyenne, que dans les formes habituelles de leucémies aiguës.

## A. LE SANG.

a) D'emblée, l'examen du sang peut affirmer la leucémie : par le taux de la leucocytose et les caractères de l'hémogramme, comme dans notre observation n° 1.

b) D'autres fois, l'aspect sanguin n'est pas leucémique, mais l'image hématologique comporte des altérations quantitatives et qualitatives dont nous savons que, sans avoir de valeur absolue, elles peuvent faire craindre une hémopathie maligne non encore extériorisée : leucopénie, granulopénie, mononucléose relative avec parfois déjà quelques éléments suspects, légère réaction myéloïde ou même érythroblastique assez banale en matière de leucémie au début.

c) Ailleurs, le sang est normal quantitativement et qualitativement, et c'est sur cette image sanguine non perturbée que se base la majorité des observations anciennes pour décrire la classique phase préleucémique de la leucosarcomatose.

Il en est ainsi dans des observations de FIESSINGER, FLASHMAN et LEOPOLD, LOUET, CHEVALLIER, dans nos observations n°s 5 (où le sang est encore normal alors qu'existe une énorme tumeur médiastinale), 9 et 10. Malheureusement, dans la plupart de ces cas, il n'a pas été pratiqué dès le début une ponction sternale et nous savons trop, dans les leucoses à cytologie maligne, la fréquence d'un hémogramme encore normal, cependant que la maladie est déjà largement diffuse, pour accepter la description d'une phase préleucémique de la leucosarcomatose sur la foi d'un sang périphérique encore indemne.

## B. LE MYÉLOGRAMME.

En effet, dans bien des cas, lorsqu'elle est pratiquée, la ponction sternale va contredire les caractères apparemment rassurants de l'hémogramme en affirmant d'emblée la leucémie aiguë, comme dans les cas de MOUQUIN et de HUGUENIN et DELARUE.

Cependant, depuis que cette ponction sternale est entrée dans la pratique courante, l'aspect du myélogramme a permis

l'étude de quelques cas où la description de la phase préleucémique s'appuie sur un myélogramme encore indemne de toute perturbation; ainsi, dans l'observation de FIESSINGER où la moelle est normale pendant un mois avant qu'éclate la leucose aiguë, dans une observation de EVEN, VIBERT et COLBERT. Mais il faut encore apporter la restriction de deux faits particuliers :

a) Le myélogramme peut être normal, alors que le sang est déjà leucémique. Une observation de DREYFUS et MILLIEZ montre un myélogramme indemne, alors que le sang contient déjà 42 % de lymphoblastes; la moelle ne sera atteinte que six mois après. De même, dans un cas de GOUGEROT et VARAY, il n'y a pas d'altérations médullaire malgré une leucocytose à 55.000 avec 60 % de lymphocytes.

b) Des auteurs, comme COOPER et WATKINS, ont souligné que la ponction sternale pouvait donner des résultats normaux uniquement parce qu'elle était pratiquée au niveau d'îlots médullaires respectés (faits confirmés par J. BERNARD).

De plus, on sait que les éléments leucémiques du sang sont le plus souvent d'origine extra-médullaire, comme dans toutes les leucémies aiguës. Il peut donc exister des infiltrations leucosiques déjà importantes dans les organes hématopoïétiques profonds, alors que la moelle et le sang sont encore paradoxalement indemnes, comme l'ont montré des observations récentes où l'hémogramme et le myélogramme demeurent même normaux jusqu'à la fin.

Au total, la certitude d'une véritable phase tumorale localisée de la leucosarcomatose ne peut être retenue que dans un petit nombre d'observations, soit qu'un myélogramme correctement interprété vienne étayer cette notion — avec, cependant, les réserves que nous venons de faire —, soit qu'une forte présomption en faveur de l'intégrité initiale de la moelle existe en raison de l'aspect longtemps normal du sang après la découverte de la tumeur, l'intégrité de la moelle et du sang ne pouvant d'ailleurs exclure l'évolution à bas bruit de foyers sarcomateux ou d'infiltrats leucémiques dans les organes hématopoïétiques inexplorés (observation n° 9).

### C. CARACTÈRES CYTOLOGIQUES DE LA LEUCOSE.

a) L'anémie se marque souvent d'emblée fortement, avec les mêmes variantes imprévisibles que dans toutes les leucémies aiguës. Elle est, le plus souvent, hautement évolutive, de type aplastique. Elle est parfois peu marquée au début, comme dans certaines de nos observations. La thrombopénie s'y associe le plus souvent, à des degrés variables.

b) Le taux de la leucocytose atteint parfois des chiffres considérables : 800.000 par exemple, dans un cas de LOUET. Il se développe souvent très rapidement, comme dans notre observation n° 5 et dans une observation de WEBSTER où il passe de 5.000 à 87.000 en quinze jours. Cependant, dans la majorité des cas, la leucocytose n'atteint pas le degré des autres leucémies aiguës. C'est là, nous le verrons, un caractère commun avec les leucémies expérimentales.

Enfin, comme dans toute leucémie aiguë, l'évolution entière peut se faire sur le mode leucopénique ou même complètement aleucémique.

c) Le type cellulaire est variable : parfois grands lymphocytes, comme dans notre observation n° 8; ailleurs, petits lymphocytes ou mononucléaires de caractère imprécis. Mais, dans tous les cas, il réunit les caractères maintenant bien connus des cellules malignes : évolution du rapport nucléo-cytoplasmique, anomalies nucléaires avec bourgeonnement de noyaux au relief accentué, aux nucléoles pathologiques soit par leur taille, soit par leur nombre, soit par l'absence de basophilie. Enfin, anomalie d'un cytoplasme souvent gris, terne, très vacuolisé.

Certains auteurs ont voulu décrire une cellule propre à la leucosarcomatose (FIESSINGER, AUBERTIN et LEREBoullet, dans l'observation desquels les grandes cellules malignes nucléolées à cytoplasme non basophile se révèlent différentes à la fois des leucoblastes habituels et des monocytes). Pour ISAAC et WISEMAN, les cellules des leucosarcomatoses possèderaient un nucléole excentrique anormalement volumineux, entouré d'un cercle condensé de chromatine bien apparent après coloration

au bleu de crésyl. Le noyau serait oblong, parfois réniforme avec un aspect grossièrement réticulaire de sa chromatine; le cytoplasme très basophile et clairsemé.

En fait, il semble que le type cellulaire embryonnaire indifférencié soit le plus fréquent, comme nous le voyons dans la plupart de nos observations, mais des orientations lymphoblastiques sont souvent remarquées. Ailleurs, on note un pourcentage important de cellules de Rieder ou même des paramyéloblastes. Très souvent, enfin, de nombreuses cellules altérées inclassables sont jetées dans le torrent circulatoire, comme nous l'avons remarqué dans notre observation n° 9. Quel qu'en soit le type, ces éléments leucosiques peuvent arriver à représenter près de 100 % des éléments blancs.

Au cours de l'évolution, des variations de la morphologie cellulaire seront souvent notées, fait assez banal, en matière d'évolution aiguë. Ainsi, dans un cas de GRAETZ, la leucose commence avec des petits lymphocytes et se termine avec des grands lymphocytes.

#### D. LA MOELLE.

Le myélogramme est fait de cellules tantôt embryonnaires indifférenciées, tantôt d'orientation lymphoblastique avec très souvent une importante réaction réticulaire visible sur les lames de notre observation n° 9. Si des ponctions couplées des organes hématopoïétiques sont pratiquées (ganglions, foie, rate) comme dans nos observations n°s 1, 2 et 9, on y découvre les mêmes variations cellulaires : leucoblastes indifférenciés, lymphoblastes avec hyperplasie réticulaire variable et toujours les mêmes caractères de malignité sont présents. Ainsi se marque déjà dans la leucosarcomatose, au même titre que dans les autres leucémies aiguës, l'hybridité cellulaire, sur laquelle nous reviendrons.

En conclusion, si, dans quelques observations de leucosarcomatose, des cellules particulièrement atypiques ont pu être décrites, la connaissance des caractères sarcomateux des éléments cellulaires des leucoses à cytologie maligne, quelle que soit leur orientation de lignée, nous paraît interdire de décrire

une cellule spéciale à cette affection. Il n'est pas impossible que des cellules venant directement des tumeurs passent dans le sang et y survivent, bien que privées de leur maturation habituelle. Mais ceci n'est pas propre à une variété de leucémie. Nous verrons que, dans certains réticulosarcomes, des cellules de type franchement réticulaire et très malignes peuvent, pour des raisons inconnues, survivre longtemps dans le torrent circulatoire.

Ce n'est pas dans ce fait, pensons-nous, qu'il faut chercher un argument en faveur de l'autonomie de la leucosarcomatose. Mais, quelles que soient les variantes cytologiques, la leucose aiguë voit, dans bien des observations, son apparition ou ses caractères évolutifs liés à la mise en œuvre de la radiothérapie justifiée par l'existence d'une tumeur apparemment primitive. Cette corrélation mérite d'être soulignée à la lumière des observations recueillies.

### III. — LE ROLE DE LA RADIOTHERAPIE

Ces faits sont, en réalité, à grouper dans des cadres un peu différents.

Dans un cas de CHEVALLIER, la radiothérapie fait fondre des tumeurs médiastinale et inguinale, mais la maladie flambe peu après et le sang est envahi.

La tumeur cervicale de l'observation de FIESSINGER et GAULTIER disparaît sous l'action des rayons X, qui doivent être repris sur la rate trois semaines après et, dans les quelques jours qui suivent, le sang jusqu'alors normal devient leucoblastique.

Dans un cas de HUGUENIN et DELARUE, les tumeurs cervicale et médiastinale fondent, mais l'apparition d'une leucopénie et d'une importante réaction érythroblastique coïncide avec la transformation myéloblastique de la moelle.

Dans un cas de FLASHMAN et LEOPOLD, après cinq mois de radiothérapie sur un lymphosarcome inguinal et des tumeurs

pelviennes, c'est en quelques jours que la leucocytose atteint le chiffre de 440.000.

Dans l'observation de MOUQUIN, MACREZ et BASTIN, les rayons agissent bien sur la tumeur médiastinale, mais aggravent tous les signes cliniques et hématologiques de la leucémie.

Dans huit cas de ISAAC, la leucémie apparaît à la suite de la radiothérapie, après un stade de leucopénie initiale.

Dans le cas de EVEN, VIBERT et COLBERT, nous voyons la leucose sanguine et médullaire se constituer après vingt-huit séances de rayons X, alors que les adénopathies régressent au cours de l'évolution de la leucosarcomatose.

#### IV. — EVOLUTION GENERALE

Cette évolution est, en règle, très aiguë quand la leucémie est constituée, en moyenne quelques semaines. Les adénopathies se développent, les atteintes osseuses peuvent apparaître, la fièvre oscille. Le syndrome bucco-pharyngé paraît moins marqué que dans les autres leucémies; encore faut-il souligner qu'il est moins souvent observé aujourd'hui depuis l'utilisation des antibiotiques.

Assez souvent manque l'atteinte clinique du foie et de la rate (cette intégrité relativement fréquente représentait pour STERNBERG et KUNDRAT un argument contre l'identité de la leucosarcomatose et des leucoses). Encore que ce fait soit loin d'être constant, comme nous le montrent les observations de HUGUENIN et DELARUE, de GRUMBACH et LÉVY.

Le syndrome hémorragique lui-même demeure souvent au second plan, bien que nous le voyions très marqué dans notre observation n° 9.

Une évolution suraiguë n'est pas rare : quinze jours dans le cas de PICART et collaborateurs, dans un cas de DREYFUS et MILLIEZ; quelques jours dans celui de EVEN et collaborateurs.

Une amélioration passagère est souvent notée à la suite de petites doses de radiothérapie ou même d'injections d'ypérite nitrée (observation n° 9, cas de JANBON et CHAPTAL).

En règle générale, l'évolution totale dépend surtout de la phase dite préleucémique, qui représente une véritable période compensée de la maladie. Cette évolution complète, dans la statistique d'ISAAC, va de deux à trente-six mois, celle de la leucémie ne représentant qu'une durée de deux à soixante jours. Un seul cas a duré plusieurs années (sept ans).

La mort survient souvent alors que la ou les localisations tumorales ont presque complètement régressé et que le sang est amélioré, sinon complètement normal. C'est parfois un syndrome hémorragique qui emporte le malade ou bien une cachexie, aujourd'hui souvent apyrétique grâce aux antibiotiques (observation n° 9).

## V. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

### A. LA TUMEUR APPAREMMENT PRIMITIVE.

Elle peut être étudiée par biopsie, dans un certain nombre de cas.

Lymphosarcome cervical, de l'observation de HUGUENIN et DELARUE; lymphosarcome inguinal dans celle de FLASHMAN et LEOPOLD; le lymphosarcome étant du type « petites cellules » ou « grandes cellules », ou bien s'associant à une importante réaction réticulaire (observation de CHEVALLIER).

Ailleurs, c'est une tumeur cutanée que la biopsie permet d'étudier (mycosis fongoïde de notre observation n° 10).

Mais, le plus souvent, l'étude histologique ne peut être pratiquée qu'après la mort, étant donné la fréquence des localisations profondes.

Souvent, les tissus sont alors modifiés par la radiothérapie mise en œuvre. La tumeur pourra même avoir en grande partie disparu; il en est ainsi pour notre observation n° 9, où à l'image radiologique ne répondaient à l'autopsie que des adénopathies de volume modéré. Mais, dans la majorité des cas, la tumeur médiastinale se révèle volumineuse, irrégulière, plus

ou moins hémorragique, adhérent aux organes voisins, infiltrant les tissus, présentant donc tous les caractères d'un sarcome.

Son aspect est monomorphe, la capsule est envahie, dépassée. L'étude histologique la montre formée de grandes cellules malignes à gros noyau irrégulier, échancré, en relief, très nucléolé. Le même aspect se retrouve dans les lymphosarcomes rétropéritonéaux de certaines observations. Ailleurs, comme dans notre cas n° 9, l'aspect est plus lymphoblastique et il faut souligner la possibilité de juxtapositions de types cellulaires plus ou moins évolués dans la tumeur.

Il importe surtout de retenir l'aspect sarcomateux avec signes de malignité plus ou moins dessinés, allant de la simple homogénéité d'éléments lymphocytaires assez adultes jusqu'aux monstruosité cellulaires, de cellules embryonnaires indifférenciées voisines des grandes cellules atypiques du sang, comme dans l'observation d'AUBERTIN et LEREBoullet, ces faits répondant au réticulosarcome de VARADI, de P.-E. WEIL ou au lymphocytome atypique de MÉNÉTRIÉ, toutes dénominations que nous retrouverons à propos des sarcomes des organes hématopoïétiques.

## B. LES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES.

Un fait essentiel y domine les variantes apportées par chaque cas. D'une part, il existe des lésions nodulaires à type de métastases sarcomateuses et, d'autre part, des infiltrations monomorphes diffuses répondant aux critères classiques de la métaplasie leucémique.

a) L'infiltration monotone par des cellules blastiques indifférenciées ou d'orientation lymphoblastique avec tous les degrés possibles de malignité, peut s'observer dans les ganglions, le foie, la rate, les poumons, les os, les reins (observation n° 9; observation de DREYFUS et MILLIEZ), et même dans les enveloppes graisseuses du cerveau (LOUET). L'intégrité complète ou relative des parenchymes hépatique et splénique constitue la particularité de quelques observations.

b) Les amas lymphosarcomateux, visibles macroscopiquement à la coupe des organes sous forme de nodules blanchâtres se retrouvent dans le foie (ils dissocient les travées hépatiques dans un cas de DREYFUS et MILLIEZ); dans les poumons (observation de FIESSINGER); dans les amygdales; dans les follicules intestinaux, les ovaires, etc.

Cette association se retrouve au maximum dans l'observation très détaillée de FLASHMAN et LEOPOLD. Du pelvis vers le diaphragme, les lésions y perdent leur caractère infiltrant au bénéfice de l'allure sarcomateuse : l'envahissement des reins, du pancréas, de la thyroïde, de la prostate, a le type métastatique nodulaire, alors que l'atteinte du foie, des reins, de la moelle osseuse, de l'estomac, montre à la fois l'infiltration diffuse leucosique allant des cellules les plus indifférenciées aux lymphocytes adultes, et le caractère envahissant des sarcomes. Pour ces auteurs, la coexistence des deux types cellulaires montre juxtaposés deux degrés de différenciation tumorale, ces deux aspects étant retrouvés dans les vaisseaux hépatiques, spléniques, médullaires et ganglionnaires; alors que le sang ne contenait que des petits lymphocytes, signe vraisemblable de maturation, dans les ganglions ils observent, au niveau des zones folliculaires, de grands lymphocytes entourés d'une couronne de petits lymphocytes, comme dans les centres germinatifs.

Ainsi, comme nous l'avons déjà noté sur les plans sanguin et médullaire, la leucosarcomatose n'échappe pas à l'hybridité cellulaire des leucémies aiguës.

On voit, dans l'observation de CROIZAT, REVOL et GUINET, une moelle d'aspect polymorphe riche en lymphocytes jeunes; le ganglion axillaire droit est d'aspect lymphoblastique, les autres ganglions et la rate lymphocytiques, une image réticulo-myéloïde occupant certains secteurs de la rate à côté de nodules limités évoquant des métastases.

Quant au développement local ou étendu de phénomènes de phagocytose et de fibrose, notamment après radiothérapie, c'est un fait contingent et souvent observé.

## VI

La question de la place nosologique exacte de la leucosarcomatose a, au cours de l'histoire de son étude, séparé schématiquement deux écoles :

Pour les uns, cette affection garde une autonomie propre.

— PALTAUF définit son caractère essentiel comme « l'existence d'une prolifération tissulaire tumorale locale et primitive, aboutissant à la modification sanguine leucémique ».

— FRAENKEL affirme la nature différente des sarcomes et des leucémies.

— MAJOR, en 1918, reprend l'opinion de certains auteurs en faisant de la leucosarcomatose une tumeur d'origine essentiellement thymique, secondairement associée à une leucose lymphatique. En fait, cette opinion est aujourd'hui à peu près généralement abandonnée.

Lorsque le thymus ou ses restes participent à la maladie, c'est uniquement de façon contingente, du fait de leur situation à proximité des tumeurs ganglionnaires médiastinales.

— FIESSINGER, plus récemment, oppose formellement les leucémies lymphatiques avec leur envahissement prolifératif du système hématopoïétique sans malignité locale, sans adhérence ni extension aux tissus voisins, et la leucosarcomatose, dont il fait une modalité particulière de la lymphosarcomatose de KUNDRAT avec ses tumeurs adhérentes, extensives, localement malignes, typiquement cancéreuses. Il souligne la différence complète de la morphologie cellulaire avec les cellules lymphoïdes des leucémies même aiguës.

Il conclut : « Cette maladie se distingue entièrement des leucémies et des autres sarcomatoses. C'est une sarcomatose du tissu lymphocytaire avec passage dans le sang des cellules sarcomateuses. »

L'autre école identifie la leucosarcomatose et les leucoses.

— Pour NÄGELI, il n'existe pas de sarcomes leucémiques, mais seulement des leucoses plus ou moins agressives par place.

— Pour WEBSTER, leucosarcomatose, lymphosarcome et leucémie lymphatique sont les différentes manifestations d'une même maladie.

— L'opinion de A. LEMAIRE, de LOUVAIN, est identique. La leucose est une lymphadénose aiguë avec possibilité de prolifération sarcoïde. La phase aleucémique, lorsqu'elle existe, ne représente qu'une période de début, mais ne permet pas d'isoler une maladie spéciale.

— ROUSSY et WOLFF, s'ils séparent sur le plan histologique les tumeurs localisées des organes lymphoïdes ou lymphocytomes, les tumeurs locales mais envahissantes ou lymphosarcomes et les tumeurs avec irruption sanguine aboutissant à la constitution d'une leucose lymphatique, font cependant de ces trois états l'expression d'une seule et même maladie.

— ISAAC estime qu'il s'agit beaucoup plus d'une leucémie à cellules lymphosarcomateuses que d'un lymphosarcome se terminant en leucémie lymphatique.

— JOLLY est également persuadé de l'identité. De même, pour WHITBY et BRITTON, il n'y a pas de différence de nature entre lymphosarcome, leucosarcomatose et leucémie lymphoïde.

On voit ainsi qu'il est impossible de séparer le problème nosologique des leucosarcomatoses de celui de la discussion sur la nature néoplasique des leucémies. Mais, d'autre part, cette nature néoplasique étant admise, vient se greffer le problème du mode d'extension par métastases — selon la définition classique de ce terme en cancérologie — ou bien par histogenèse maligne pluricentrique.

Ces mêmes problèmes, que nous reprendrons dans notre conclusion après avoir rappelé les faits expérimentaux, sont soulevés par le chlorome, habituellement considéré comme l'homologue myéloïde de la leucosarcomatose de STERNBERG.

## LE CHLOROME

---

Entrevu par BURNS (1923), DURAND-FARDEL (1836), KING (1853), qui publie un cas intitulé « Chloroma », il paraît surtout individualisé avec ARAN, décrivant en 1854 le « cancer vert ». WALDSTEIN, en 1883, note les perturbations hémato-logiques et emploie le terme de « chlorolymphome ». DUCK et WARTHIN (1904) étudient ses rapports avec les leucémies. STERNBERG sépare les chlorolymphosarcomatoses et les myélosarcomatoses. MÉNÉTRIER parle de chloromyélose et de myélocytome.

BRANNAN, en 1926, ajoute 46 cas aux 129 déjà connus. Avec la découverte de la réaction des peroxydases par MEYER et BERGER, une importante étape est franchie dans l'appartenance cellulaire. AUBERTIN et CATINAT, dans leur dernier article de l'*Encyclopédie médico-chirurgicale*, en groupent 234.

Comme dans la leucosarcomatose, il s'agit donc là d'une affection extrêmement rare. Dans l'immense majorité des cas, elle frappe les enfants jeunes entre cinq et dix ans, les garçons étant atteints dans plus de 70 % des cas. Une observation de chlorome congénital a été rapportée par MORRISSON en 1939.

Le rôle révélateur du traumatisme crânien peut être discuté dans des observations de STORTI, de GOODMAN et LALLA. Pour BURGESS, ASKANAZY, MALLORY, KAISNER, WELLS, PINEY, le chlorome est toujours d'origine myéloïde. Pour Mc CALLUM, NAEGELI, ASCHOFF et WING, il est tantôt d'origine myéloïde, tantôt d'origine lymphoïde. KANDEL, avec une étude statistique de la réaction des peroxydases, affirme l'origine myéloïde dans 50 cas sur 55.

## ETUDE CLINIQUE

### 1° LES TUMEURS.

L'existence de tumeurs crâniennes constitue indiscutablement l'élément clinique qui donne sa personnalité à la maladie.

Les tumeurs crâniennes sont multiples, irrégulières, fermes, non douloureuses, adhérant au périoste, parfois, dès l'inspection, verdâtres.

Elles sont orbitaires dans les trois quarts des cas, s'associent à une fréquente ecchymose conjunctivo-palpébrale, à une exophtalmie asymétrique avec un œil figé, l'ensemble réalisant, dans les cas les plus caractérisés, le classique facies de grenouille. L'apparition d'une cécité est parfois l'élément révélateur.

L'examen radiologique du crâne note, selon les cas, un élargissement des sutures, un dépassement de la face externe des os, des épaissements orbitaires, une atteinte de l'ethmoïde ou des sinus; parfois, les aspects radiologiques sont tout à fait semblables à ceux de la tumeur d'Ewing ou, ailleurs, des spicules radiés se rapprochent des images observées dans les sarcomes ostéogéniques. Des ostéoporoses simples, des ostéolyses diffuses se rapprochant des myélomes, des cancers secondaires sont souvent notés.

L'importance de ces altérations osseuses contraste fortement avec la rareté des mêmes atteintes dans les leucémies myéloïdes, où elles ne sont retrouvées qu'une fois sur les 82 cas de CRAVERS.

Si l'examen du fond de l'œil peut être pratiqué, des phénomènes de stase sont retrouvés avec, comme dans l'observation de LANGLOIS, une rétinite leucémique, des hémorragies postérieures et inter-papulo-maculaires, cependant que le vitré est respecté.

Des localisations tumorales au niveau de la base du crâne expliquent la survenue de paralysies faciales, de surdité ou même de réactions méningées.

Plus rare est l'atteinte de l'épiphyse des os longs (extrémité supérieure de l'humérus dans un cas de LECÈNE), fracture spontanée révélatrice dans une observation de MOORE. Le sein est le premier atteint dans un cas de HUBERT et SIMON.

Beaucoup plus rares sont les localisations abdominales médiastinales (un cas de P.-E. WEIL), vertébrales (parésie des membres inférieurs, révélatrice, dans le cas de FOULON et DESCLAUX); troubles sphinctériens dans celui de HAINZ; l'atteinte ovarienne est la première en date chez la malade de WEIL, ISCHWALL et BERTRAND.

Citons seulement l'exceptionnelle localisation au niveau des oreillettes et des ventricules (GOODMAN et LALLA).

Ainsi, alors que, dans les leucosarcomatoses de type Sternberg, la tumeur apparemment primitive était huit fois sur dix médiastinale, avec une fréquence à peu près égale, nous trouvons ici les tumeurs crâniennes, mais de caractère le plus souvent multiple et si des tumeurs de siège plus rares peuvent attirer l'attention en des points très éloignés de l'organisme, par contre une tumeur localisée ganglionnaire n'est jamais notée au départ, sauf dans le cas de P.E. WEIL.

## 2° LES ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES.

Le foie et la rate sont le plus souvent indemnes lorsque sont découvertes les tumeurs. Pour KANDEL, la splénomégalie, rare dans les formes classiques, serait plus fréquente chez les adultes et les sujets plus âgés.

Les adénopathies sont fréquemment retrouvées dès le premier examen : sous-maxillaires, carotidiennes surtout. Ce sont des polyadénopathies plus ou moins étendues, mobiles, de volume modéré, de type leucosique.

## 3° L'ÉTAT GÉNÉRAL.

C'est souvent l'histoire des leucémies aiguës.

Si les tumeurs peuvent représenter le premier accident révélateur, l'interrogatoire retrouve le plus souvent, comme pour la leucosarcomatose, une période de plusieurs semaines

où l'enfant maigrissait, perdait l'appétit, l'entrain, du poids, où il devenait pâle et subfébrile.

Cette association : tumeurs crâniennes - signes oculaires - atteinte marquée de l'état général, oriente évidemment d'emblée vers une hémopathie maligne.

Dans les cas typiques, dont la description se retrouve au long des observations, l'enfant chloromateux pâle, amaigri, exophtalme avec crâne bosselé, parfois aveugle, offre à l'examen clinique un aspect tout à fait évocateur. L'étude du sang va achever de caractériser la maladie.

#### 4° LE SANG.

Dès le premier examen, comme dans la leucosarcomatose, plusieurs éventualités sont possibles. Parfois, la leucémie sanguine est découverte d'emblée avec une leucocytose considérable (1.800.000 dans le cas record de BURGESS). Parfois, le sang est encore normal ou bien existe une leucopénie, comme dans huit cas de KANDEL.

Si la leucémie existe, elle est faite soit de leucoblastes indifférenciés, soit de paramyéloblastes au niveau desquels les mitoses sont souvent nombreuses. Il est exceptionnel qu'une authentique leucémie lymphoïde soit affirmée, comme dans le cas de MADON. Il est possible de découvrir une réaction myéloïde (92 % de myélocytes sans cellules blastiques dans le cas de LÉVY et LAFF), une éosinophilie importante (49 % dans l'observation de SEEMANN et SAJZEWRRA). Ailleurs, une poussée érythroblastique est présente.

L'anémie est celle des leucémies aiguës, hautement évolutive, pouvant descendre au-dessous du million ou n'apparaître qu'en fin d'évolution.

L'étude de la moelle, ou bien vient confirmer la leucose aiguë déjà découverte au niveau du sang, ou bien l'affirme alors que ce dernier était encore normal : c'est un myélogramme de leucémie aiguë. Dans le cas de LANGLOIS, nous voyons, par exemple, un mélange de leucoblastes indifférenciés et des paramyéloblastes, alors que le sang est surtout d'orientation paramyéloblastique avec présence de nombreux corps

d'Auer. Dans un certain nombre de cas, la cytologie paraissait indifférenciée. La réaction des peroxydases souligne son orientation myélocytique, mais elle n'a pas de valeur pour les cellules embryonnaires dépourvues de toute granulation.

La ponction des tumeurs crâniennes ou des ganglions permet l'étude de cellules indifférenciées présentant tous les caractères de malignité, mêlées à de nombreux noyaux réticulaires ou à des cellules blastiques très jeunes, plus ou moins orientées dans la série myéloïde.

En résumé, des tumeurs, crâniennes le plus souvent, dont la couleur verte peut déjà parfois être soupçonnée cliniquement, une leucémie aiguë existant dans la majorité des cas dès le premier examen, si la ponction sternale est faite, constituent un ensemble correspondant à la description classique du chlorome.

#### 5° EVOLUTION.

Elle dure quelques semaines en moyenne. C'est l'évolution fébrile, anémiante, d'une leucémie aiguë, greffée des accidents particuliers au développement des tumeurs, cécité notamment.

Comme dans la leucosarcomatose, le syndrome hémorragique serait moins marqué que dans les autres leucémies aiguës.

Une survie de deux ans est exceptionnellement notée, après radiothérapie, dans le cas de LECÈNE. Dans une observation de WASHBURN, un enfant de vingt-deux mois ayant des tumeurs vertes du crâne et du fémur est bien portant deux ans et demi après la radiothérapie. Mais, très souvent, cette radiothérapie aggrave l'état général et accélère l'évolution de la leucémie.

Enfin, tout à fait exceptionnellement, nous voyons une observation de KANDEL avec tumeurs vertes ganglionnaires, ovariennes, rénale et médullaire, évoluer comme une leucémie myéloïde chronique.

#### 6° ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

1. Les tumeurs vertes sous-périostées siégeant au niveau du temporal, du frontal, de l'occipital ou de l'orbite, parfois des fosses nasales ou des sinus, engainent souvent l'os, peuvent

perforer la table externe, adhérer aux sutures, envahir la dure-mère ou le cuir chevelu.

2. La rate et le foie sont tantôt indemnes (malgré une leucocytose finale à 90.000 dans l'observation de P.-E. WEIL, ISCHWALL et BERTRAND), tantôt infiltrés en masse à la manière leucosique, tantôt le siège de tumeurs vertes localisées.

Les mêmes variantes sont retrouvées au niveau des ganglions.

3. Le processus malin peut atteindre les poumons, l'aorte, le myocarde, l'artère pulmonaire, l'œsophage, la trachée, le péricarde (MARQUÉZY), le thymus (CATHALA), les ovaires, les reins, la vésicule biliaire, les nerfs périphériques, le canal médullaire, les ganglions sympathiques (LANGLOIS).

Toutes ces atteintes peuvent présenter la teinte verte caractéristique, étendue parfois à toute la moelle osseuse. Les plaques de Peyer sont généralement respectées.

Comme dans les leucosarcomatoses, l'envahissement viscéral se fait soit sur le mode d'une infiltration diffuse, soit sur le mode de métastases envahissantes.

Histologiquement, on ne retrouve pas de trame conjonctive, ni de réticuline. Les éléments cellulaires sont, en règle, de type leucoblastique indifférencié et, comme dans la moelle, la réaction des peroxydases montre parfois leur orientation myélocytique. Souvent s'associe une importante hyperplasie réticulaire, comme dans la rate de l'observation de LANGLOIS.

Par contre, les observations de chlorome lymphoïde sont, d'une part, exceptionnelles et, d'autre part, discutables (on ne connaît pas de lymphoblastome vert chez l'homme, alors qu'existent des myélocytomes de cette teinte).

Dans le foie du malade de LANGLOIS, on voit la libération des leucoblastes à partir des cellules de Kupfer dans les sinusoides intertrabéculaires. La possibilité de foyers érythroblastiques isolés est soulignée dans l'observation de CASTANA.

Ainsi donc, l'étude du chlorome souligne, si nous laissons à part le problème de la nature du pigment vert que nous n'aborderons pas ici, les mêmes problèmes que la leucosarco-

matose : association de tumeurs et de leucémie, coexistence d'infiltrations diffuses et de formations nodulaires, hybridité cellulaire avec orientation myéloïde.

Nous reviendrons sur ces différents problèmes lors de l'étude des affections frontières. Mais nous pouvons, dès maintenant, souligner combien il est difficile d'isoler le chlorome en tant que maladie autonome associant les trois éléments caractéristiques : tumeurs à prédominance crânienne, leucémie aiguë et teinte verte de la moelle ou des localisations tumorales.

En fait, nous allons voir que tous ces éléments peuvent apparaître dissociés au cours de l'évolution d'affections malignes, aussi bien dans le cas des leucémies que dans celui des tumeurs :

a) Il existe d'authentiques leucémies myéloïdes aiguës évoluant sans tumeurs mais présentant une teinte verte de la moelle osseuse (STORTI, FIESSINGER et collaborateurs).

b) Les tumeurs de siège évocateur peuvent apparaître au cours d'une leucémie myéloïde typique. Ainsi, dans une observation de PAGNIEZ, COSTE et RAVINA, chez un enfant de dix ans atteint de leucose myéloïde classique, la reprise de la radiothérapie, après un premier succès, va coïncider avec la rechute du processus leucémique et l'apparition de tumeurs osseuses diffuses déformant nettement le crâne. La leucocytose terminale, sans remonter au chiffre de la période prétumorale, se fait sur le mode d'une poussée myéloblastique avec apparition dans le sang de cellules de Türk, de Rieder et d'hématies nucléées. L'autopsie ne découvre aucune teinte verte et l'histologie précise, d'une part, une infiltration myéloïde de la rate et du foie, d'autre part, l'existence de myélomes osseux atypiques, infiltrants, constitués de cellules tumorales de type myéloblastique. Des observations semblables ont déjà été publiées par PAULICEK et WUTSCHER et par PFÖRRINGER.

c) Les localisations tumorales de type chloromateux n'appartiennent pas en propre à la leucose myéloblastique. En effet, dans une observation de GUMP, HESTER et LOHR, nous voyons se développer, chez un homme de cinquante-cinq ans, une protusion de l'œil gauche liée à une tumeur orbitaire radio-

logiquement confirmée, associée à une leucose à monocytes avec splénomégalie et adénomégalie. Au cours de l'évolution, la monocytose sanguine oscille entre 20 et 62 %, cependant que se développe une tumeur temporale dont l'histologie est faite de cellules géantes multinucléolées et de lymphocytes, pouvant aussi bien évoquer un myélome, un chlorome en raison de l'aspect jaunâtre, ou une localisation de réticulosarcome. A l'autopsie, les ganglions rétroperitonéaux, les reins, la rate, le pancréas, le cœur, les poumons, les parois orbitaires sont envahis de cellules néoplasiques géantes, alors que la moelle osseuse est infiltrée de leucoblastes et de monoblastes.

d) Des localisations tumorales évoquant le chlorome peuvent exister même sans leucémie, absence confirmée par l'intégrité du myélogramme. C'est le cas, au moins pendant la plus grande partie de l'évolution, de notre observation n° 7. L'aspect de l'enfant était typique, le retentissement sanguin ne se marquait que par une anémie importante, une légère myélémie avec érythroblastémie, mais la moelle demeura strictement normale pendant plusieurs mois. Certes, cette réaction sanguine pouvait faire envisager le développement prochain d'une leucose; mais, comme nous le verrons, elle peut aussi bien s'observer dans le réticulosarcome diffus n'évoluant jamais vers la leucémie.

Enfin, sans entrer dans la question du diagnostic différentiel avec les autres tumeurs osseuses, question qui sort de notre propos, nous voudrions seulement souligner l'intérêt de ne pas méconnaître, lorsqu'un enfant semble réunir à la fois les signes cliniques et hématologiques du chlorome, la possibilité de métastases d'un neuroblastome surrénal, réalisant le syndrome d'Hutchinson.

Une observation récente de A. PINEY et Jacques MALLARMÉ a permis à ces auteurs d'insister sur cette question. Dans leur cas, devant une altération sévère de l'état général avec anémie, exophtalmie, disparition radiologique du plancher de l'orbite gauche et présence, au niveau du crâne, de zones claires, on avait pensé à la possibilité d'un chlorome. La ponction sternale, permettant l'étude d'un myélogramme fait de cellules réticulaires malignes souvent syncytiales à noyau sarcomateux,

avait fait s'arrêter au diagnostic de réticulosarcomatose diffuse. Mais, à l'autopsie, la découverte d'une tumeur surrénale gauche volumineuse, avec cellules polygonales et foyers en rosette typiques, à chromatine très fine, à cytoplasme d'un gris sale, vacuolisé, redressa le diagnostic. Celui-ci peut parfois être fait lorsque l'on constate sur le myélogramme des neuroblastes en mosaïque.

---

## LES LEUCOSES TUMORALES

---

Sous cette dénomination de leucose tumorale peuvent se trouver décrits deux ordres de faits :

1° Des leucoses aiguës où l'hyperplasie des ganglions, du foie, de la rate, est considérable, atteignant l'importance observée habituellement au cours des leucoses chroniques.

C'est, par exemple, le cas de notre observation n° 4, où le foie et la rate sont énormes.

Dans l'observation n° 6, malgré l'évolution clinique suraiguë (trois jours en apparence), l'autopsie découvre une splénomégalie considérable et de volumineuses adénopathies médiastinales, mais les infiltrations viscérales sont du type leucosique diffus.

2° Des leucémies au cours desquelles se développent dans les viscères, les muqueuses ou les téguments, des localisations tumorales parfois très atypiques.

Ainsi, dans un cas de LESNÉ, HÉRAUT et STIEFFE, une leucose leucoblastique donne des tumeurs crâniennes bourrées de leucoblastes. Dans celui de FÈVRE, chez un nourrisson de deux mois, se développe une tumeur du menton. Dans celui de PAISSEAU, FERROIR et GAULTIER, un enfant de dix ans présente, au cours d'une leucose leucoblastique à forme leucopénique et granulopénique, des tumeurs osseuses frontales et du coude.

Chez le nourrisson de FONTAN, VERGER et collaborateurs, une leucose suraiguë évoluant en quinze jours développe des tumeurs osseuses multiples crânio-faciales mais respectant l'orbite, et au niveau de la cuisse et du bras.

Dans l'observation de COCHEZ, GIAUNES et DURAND, c'est au cours d'une leucose aiguë monocyttaire que se découvrent des formations tumorales chondrosternales et fémorales constituées d'éléments leucoblastiques, alors que dans la rate existe un aspect de réticulose hyperplasique.

Ces faits de leucémie aiguë à tumeurs ossifiantes ont été rassemblés et étudiés dans la thèse de DURANT.

D'autres atteintes viscérales plus rares sont possibles : œsophagienne (dans un cas de HUER et UETEN), gastrique (RIGLER et STEINBRUCK), ovarienne et rectale dans une leucose à monocytes (GITTENS et HAWKLEY), rectale également au cours d'une leucose à monocytes dans une observation de HJINING, KIMBALL et OSMONDE.

Dans une observation de LAYANI, ASCHKENASSY et SICOT, chez un homme de cinquante-huit ans, une tumeur bourgeonnante, ulcérée, fait porter le diagnostic de cancer du rectum; mais on découvre en même temps l'existence d'une leucose aiguë micro-myéloblastique et l'autopsie précisera l'infiltration lymphoïde du fond de l'ulcération rectale.

MAZZA, BIANCHI, HEINDENERICK et PRINE nous montrent une tumeur anale myéloïde au cours d'une leucose aiguë comprenant dans le sang des cellules immatures et des cellules de Rieder. Il existe, dans leur observation, une hyperplasie myéloïde systématique avec proliférations hétérotypiques des organes non hématopoïétiques.

Dans les différentes observations résumées, nous retrouvons donc, comme dans les leucosarcomatoses, la tendance à l'hybridité cellulaire marquée souvent par des aspects sanguins, médullaires, ganglionnaires, viscéraux, différents, la coexistence de foyers localisés d'allure tumorale et de lésions diffuses associées inégalement selon les cas, avec des variantes dans le temps, ces localisations tumorales pouvant apparaître à n'importe quel moment de l'évolution.

## LES SARCOMES DES ORGANES HEMATOPOIETIQUES

---

Le terme historique de lymphosarcome comprenait la description des tumeurs malignes primitives du tissu lymphoïde. Leur étude a été dissociée par la distinction entre les tumeurs prenant naissance dans le tissu lymphoïde proprement dit et celles provenant de la transformation néoplasique des éléments réticulaires.

### A. — LES LYMPHOSARCOMES DÉVELOPPÉS AUX DÉPENS DES ÉLÉMENTS LYMPHOÏDES

Si l'on veut rester simple, on peut, suivant leur aspect cyto-logique, distinguer :

a) Les lymphocytomes ou sarcomes à cellules lymphoïdes adultes (lymphocytosarcome — hémocytolymphosarcome de Bessis).

Sur les adénogrammes, les lymphocytes sont adultes, sans monstruosité cellulaires notables avec un minimum de cellules jeunes, de divisions cellulaires et de réaction réticulaire. C'est donc un aspect très voisin des simples hyperplasies inflammatoires subaiguës, à cette différence près que, dans ce dernier cas, les différents âges cellulaires sont mieux représentés.

Histologiquement, se trouve réalisé un aspect monomorphe détruisant la figure normale du ganglion, touchant peu la capsule, par conséquent très voisin de celui d'un lymphadénome de leucose lymphatique chronique.

b) Le lymphosarcome malin à cellules jeunes blastiques, ou lymphoblastosarcome, lymphosarcome à grandes cellules ou encore lymphome lymphoblastique de Wintrobe.

Ici se retrouvent au maximum tous les signes de malignité cellulaire : noyau monstrueux, échancré, boursoufflé, richement nucléolé, anomalie du rapport nucléo-cytoplasmique, cytoplasme tantôt très basophile, tantôt d'un gris sale, souvent vacuolisé, mitoses fréquentes ou atypiques. La participation réticulaire est ici plus franchement marquée. Sur les coupes histologiques, la capsule est non seulement largement infiltrée, mais perforée avec tendance à l'envahissement des tissus environnants.

Quel que soit le degré d'évolution cellulaire de ces lymphosarcomes, ils peuvent tantôt rester localisés, au moins pendant une grande partie de leur évolution, tantôt diffuser et atteindre rapidement d'autres territoires lymphatiques et les viscères profonds.

c) Quand la tumeur initiale est le lymphocytome, dont la malignité est surtout histologique, la généralisation réalise l'aspect du lymphocytome généralisé dont nous avons récemment rapporté, avec le Professeur LEMAIRE et le Docteur J. MALLARMÉ, deux observations.

Le premier de nos malades, après un début localisé, a vu s'étendre successivement le processus à tous les territoires ganglionnaires, entraînant d'importantes stases lymphatiques au niveau des membres. L'évolution s'est étagée sur dix-huit mois, sans retentissement sanguin notable, sans passage à la leucémie. A l'autopsie, on notait une infiltration monomorphe diffuse des organes hématopoïétiques par des lymphocytes adultes, coïncidant avec des nodules dans la rate où la capsule se trouvait localement dépassée.

Dans la deuxième observation, c'est après un stade apparemment localisé d'adénopathies inguinales durant deux ans que se déroule l'extension progressive par poussées, radiosensibles. L'évolution dure ici plusieurs années, greffée d'une pleurésie à lymphocytes, sans retentissement sanguin notable. L'autopsie découvre des tumeurs lymphoïdes dans les reins, les surrénales,

le pancréas, une infiltration lymphatique du foie, notamment au niveau des espaces portes.

Dans les deux cas, on notait donc l'intégrité du sang et de la moelle, en dehors d'une leucocytose et d'une polynucléose très modérées, contemporaines des poussées extensives.

d) Quand la tumeur initiale est le lymphosarcome, très malin, l'extension régionale réalise la classique lymphosarcomatose de *Kundrat* à double atteinte cervicale et médiastinale, mais celle-ci n'est qu'un terme de passage vers la généralisation possible et complète.

C'est le cas de notre observation n° 11, où nous retrouvons l'extension ganglionnaire progressive du lymphocytome généralisé, mais avec une évolution beaucoup plus rapide, des nodules cutanés, un retentissement sanguin marqué par l'anémie, la leucopénie, sans passage cependant à la leucémie. Histologiquement, l'envahissement du foie, de la rate, du péricarde est intense; il s'agit de lésions à la fois infiltrantes et nodulaires, à caractères locaux de malignité franche, avec des éléments plus jeunes, plus indifférenciés que dans les deux premières observations.

Donc, entre lymphocytome généralisé et lymphosarcomatose, la différence tient à l'allure évolutive, au retentissement sanguin, au caractère plus envahissant des tumeurs, clinique et évolution étant à la mesure de la distinction cytologique.

Si le lymphocytome généralisé ne passe pratiquement jamais au stade leucémique, la lymphosarcomatose peut n'être que le premier stade d'une leucosarcomatose, comme nous l'avons vu à propos de l'étude des localisations apparemment primitives de cette affection.

## B. — LES RÉTICULOSARCOMES

L'étude des réticulosarcomes ne peut être séparée de celle des lymphosarcomes. Nous pensons que, dans leur classification, il faut retenir le schéma d'OBERLING :

a) Tantôt les tumeurs sont du type indifférencié, ce sont des sarcomes à cellules souches d'aspect embryonnaire ou

syncytial (réticuloblastome de MALLORY). Le protoplasme des cellules réticulaires y est rare, les fibres de réticuline absentes. On y observe fréquemment des plages de noyaux dépourvus de cytoplasme.

b) La malignité peut permettre aux éléments réticulaires de se différencier et de distinguer dans ces réticulo-cytosarcomes, suivant l'expression de MALLORY :

— des réticulo-endothéliomes où se découvrent souvent des cavités tubulaires et dont les noyaux cellulaires seraient fréquemment parallèles au grand axe de la cellule;

— des réticulosarcomes histiocytaires ou réticulo-histiosarcomes de Bessis, étant bien entendu que la prédominance, suivant les cas, de l'aspect histiocytaire ou réticulaire permet la description de tous les stades intermédiaires;

— plus rarement, des orientations plasmocytaires ou angiomateuses peuvent s'observer; notamment au niveau du foie et de la rate, cette dernière particulièrement radiorésistante;

— au niveau des ganglions, il est de la plus extrême banalité, soit d'emblée, soit au niveau des territoires ganglionnaires plus ou moins éloignés, soit en cours d'évolution. d'observer l'association d'aspects lymphosarcomateux et réticulosarcomateux.

Nous l'avons nous-même souvent noté, en multipliant les études cytologiques. Ainsi, chez une malade observée récemment dans le service de notre maître le Docteur LAMBLING, à l'Hôtel-Dieu, un sarcome axillaire présentait une nette orientation lymphoblastique, alors que dans des petits ganglions inguinaux d'apparence clinique encore assez banale se découvrait surtout une orientation réticulosarcomateuse.

Au cours de l'évolution, on sait que BESSIS affirme la fréquence d'un phénomène de dédifférenciation tendant à remonter vers les formes les plus primitives des cellules, un histiocytosarcome pouvant devenir, par exemple, un réticulocytosarcome indifférencié. Mais le phénomène inverse peut également s'observer et une différenciation vers des stades de maturité plus avancée être découverte en cours d'évolution, comme dans un cas de URSU et GRACIUM.

Nous ne ferons que mentionner les aspects très rares de réticulofibrosarcome d'ADAM, avec ses noyaux très allongés et ses cellules séparées par des fibres de réticuline.

Au même titre que les lymphosarcomes, les réticulosarcomes peuvent naturellement s'étendre et se généraliser, quel que soit leur point de départ. Ils peuvent, notamment, par des localisations crâniennes ou orbitaires, simuler cliniquement, en tous points, l'aspect du chlorome. Ainsi, dans notre observation n° 7, l'aspect ganglionnaire et l'aspect cytologique des tumeurs crâniennes sont ceux d'un réticulosarcome extrêmement indifférencié.

Au point de vue hématologique, l'évolution de ces réticulosarcomes localisés, étendus ou généralisés, se greffe fréquemment d'une leucopénie, d'une granulopénie, ou d'une anémie, notamment dans les stades terminaux. Le passage à la leucémie peut s'observer, mais cette éventualité est très rare.

De l'étude rapidement résumée des sarcomes ganglionnaires, nous retenons que, dans tous les cas, le groupement des renseignements fournis par l'étude cytologique et histologique, d'une part, par la recherche attentive des signes de diffusion, d'autre part, doit permettre de poser, dans une certaine mesure, un pronostic plus ou moins rapide.

Dans les formes généralisées de réticulosarcomes ou réticulosarcomatose diffuse, se trouvent réalisés des aspects extrêmement voisins des réticuloses malignes, dont la frontière nosologique nous paraît bien incertaine, comme le résumé de leurs principaux caractères va nous le montrer maintenant.

## LES RETICULOSES MALIGNES OU RETICULOSES HISTIO-MONOCYTAIRES

---

1° Cliniquement, ce sont des affections à début aigu, à évolution généralement rapide, fébrile, asthénisante, atteignant la rate, le foie, les ganglions. Des phénomènes hémorragiques peuvent être notés, avec des caractères assez identiques à ceux marquant l'évolution des leucoses aiguës. Les localisations cutanées sont particulièrement fréquentes.

Notre observation n° 12 en est un exemple typique : chez un nourrisson de six mois, évolution en deux mois et demi d'adénomégalias avec gros foie, grosse rate et manifestations pulmonaires cliniquement prédominantes, comme c'est souvent le cas chez les très jeunes enfants, avec atteinte radiologiquement nodulaire. L'évolution est fébrile et marquée par une importante participation cutanée. Au point de vue hématologique et histologique, nous y retrouvons les principaux critères habituels de cette affection.

2° Hématologiquement, l'anémie est habituelle (2.400.000 hématies dans notre observation; 740.000 globules rouges dans un cas de DUSTIN et WEIL). La thrombopénie est possible. La leucocytose est variable : sur 250 cas rassemblées par CAZAL dans sa monographie, cet auteur trouve une leucopénie dans 35 % des cas; un chiffre leucocytaire normal dans 15 %; une hyperleucocytose modérée dans 25 %; une hyperleucocytose considérable, dépassant 100.000 éléments, dans 5 %; enfin, une leucocytose instable au cours de l'évolution dans 20 %. Le chiffre des globules blancs atteint 58.000 à la fin de l'évolution dans notre observation.

La neutropénie est fréquente, permettant au maximum la description de formes agranulocytaires; mais il n'y a là rien d'absolu. Dans notre cas, la polynucléose atteint 78 %.

Une monocytose est observée dans un tiers des cas environ; une éosinophilie est fréquemment notée, d'ordre général, local, associée ou dissociée.

3° Histologiquement. — Le caractère fondamental des lésions histologiques de la réticulose maligne, tel qu'il a été bien précisé par CATHALA et BOULENGER, est l'infiltration monomorphe par des cellules réticulaires de même âge dans tous les organes hématopoïétiques et dans un nombre plus ou moins important de viscères. Ces éléments sont partout au même stade évolutif, par conséquent différents de ceux observés dans les métastases. Il n'existe pas, en principe, de signes de malignité histologique. La capsule des organes est respectée et, lorsque les infiltrats présentent une tendance polymorphe du fait d'un âge un peu différent des éléments cellulaires, c'est cependant la même lignée qui demeure atteinte.

Ce polymorphisme peut apparaître dans l'espace au même moment de l'évolution, comme dans une observation de HUGONOT et SOHIER, ou bien dans le temps, au cours de l'évolution d'un même cas (observation JANBON et CHAPTAL).

Dans notre observation n° 12, la prolifération réticulaire maligne diffuse, notée au niveau du ganglion biopsié est retrouvée à l'autopsie dans le foie, les reins et tous les ganglions prélevés. Mais le caractère de stricte diffusion homogène d'éléments de même âge est mis en défaut au niveau des reins par l'existence de nodules localisés rappelant les métastases sarcomateuses, au niveau d'un ganglion où la capsule est nettement infiltrée. Enfin, l'atteinte d'une seule lignée cellulaire n'est pas absolue puisque des infiltrats lymphocytaires sont notés par places.

Au même titre que de nombreuses autres observations, la nôtre permet de souligner que les formes pures sont, comme en matière de leucose aiguë, loin d'être les plus fréquentes dans les réticuloses malignes.

#### 4° *Formes apparemment complexes.*

Celles-ci paraissent nombreuses, pour des raisons différentes :

a) C'est parfois du fait de particularités histologiques ou cytologiques.

Dans les organes peut être trouvée une différenciation vers les stades histiocytaire, monocytaire de tout âge, avec des éléments cellulaires typiques ou atypiques. Au contraire, des plages syncytiales d'éléments multinucléés ont pu permettre à DUSTIN et WEIL la description d'une forme de « réticulose syncytiale ».

Ailleurs, l'orientation cytologique est blastoïde ou bien plasmocytaire (cas de CHEVALLIER, HAHN et FIEHRER) ; une réaction myéloïde ou érythroblastique localisée aux organes hématopoïétiques ou bien même dans les viscères, peut s'observer au même titre que dans la leucose aiguë.

b) Des faits de passage vers la leucémie sont possibles. Au minimum, il est fréquent de noter une réaction réticulaire de la moelle osseuse, dans notre observation n° 12.

A un stade de plus, des images sanguines leucémoïdes apparaissent : dans 20 % des cas de CAZAL, avec des éléments cellulaires de type monocytoïde, parfois très grimaçants. Dans l'observation de P.-E. WEIL, PERLES et FOUREST, le sang contient 74 % de monocytes. BOIDIN, BOUSSER et DELZANT ont publié un cas de réticulose leucémique.

Le cas de DUVOIR, POUMEAU-DELILLE et LINDER, avec prolifération réticulaire maligne diffuse des ganglions, du thymus, de la rate, du foie, des reins, répondant à une réticulose maligne classique, à sang et moelle normaux au début, se termine par une poussée leucocytaire à 63.000 globules blancs, avec 26 % de cellules réticulaires dans le sang.

Il paraît donc justifié d'assimiler, comme Bernard DREYFUS et d'autres auteurs, la réticulose maligne diffuse ou réticulose histio-monocytaire, à une leucose du système conjonctif réticulo-histiocytaire.

c) Au même titre que des faits de passage vers la leucémie, selon les critères classiques, peuvent s'observer des atypies par orientation sarcomateuse.

Si, en principe, la réticulose maligne est une maladie à développement multicentrique s'opposant à la propagation métastatique des sarcomes, en fait les mêmes associations sont possibles, comme dans les leucoses tumorales.

Les éléments cellulaire eux-mêmes prennent volontiers le caractère sarcomateux, des infiltrations tissulaires peuvent détruire les capsules d'organes et se présenter comme des nodules circonscrits, ainsi dans les reins de notre cas n° 12.

On a pu décrire une réticulose présarcomateuse (CAZAL). Mais il nous semble dangereux de multiplier la terminologie, et mieux vaut, avec BESSIS, penser que la coexistence est liée, comme dans les leucoses, à l'évolution du processus malin remontant à différents stades la lignée cellulaire vers la réticulosarcomatose indifférenciée.

Ces faits intriqués se trouvent rassemblés dans un certain nombre d'observations.

Le réticulosarcome leucémique de P.-E. WEIL, PERLES et FOUREST, que nous avons cité, évolue en cinq mois, en associant une réticulo-endothéliose généralisée à prédominance médullaire et splénique, des cellules d'allure sarcomateuse dans le sang, une prolifération leucoblastique du foie, des productions tumorales dans la rate avec foyers érythroblastiques et myélocytaires. Le panachage des lésions est souligné dans les ganglions eux-mêmes, où l'aspect est leucosique au niveau de la corticale, réticulaire au niveau des sinus, et tumoral dans les centres germinatifs.

La même intrication de proliférations réticulaires diffuses d'aspect sarcomateux indifférencié par places, ou à différenciation myéloblastique à d'autres endroits, est notée dans l'observation de GLAUNES, DRIEUX, DELAHAYE et LACAPÈRE, intitulée « Réticulo-myélo-sarcomatose », qui rappelle tout à fait le réticulomyélosarcome d'OBERLING.

Le malade de LAYANI et ASCHKENASSY, avec sa myélosarcomatose, associe une prolifération réticulaire de la moelle osseuse avec des éléments leucoblastoïdes, une métaplasie myéloïde du foie, alors que les tissus spléniques et ganglionnaires réagissent sur le mode réticulaire macrophagique ou giganto-cellulaire.

Dans l'observation de VARADI, intitulée « Réticulosarcome leucémique », évoluent en trois mois, chez un homme de cinquante et un ans : polyadénomégalies, splénomégalie, radiosensible, leucocytose oscillant entre 6.000 et 15.000, granulopénie avec présence de cellules paralympoblastiques et monocytoïdes dans le sang, la moelle étant surtout lymphocytaire. Dans les ganglions, l'image histologique est celle d'un réticulosarcome détruisant la capsule, alors que le foie est indemne de prolifération réticulaire.

Ainsi donc nous retrouvons, dans le domaine des réticuloses malignes, cette association de lésions d'allure sarcomateuse, d'infiltrats de type leucosique et d'hybridité cellulaire.

Un nouvel exemple de ces coexistences peut nous être apporté par les faits concernant les myélomes et les leucémies à plasmocytes.

---

## MYELOMES ET LEUCOSES A PLASMOCYTES

---

P. MILLIEZ et J. MALLARMÉ, reprenant cette question à propos d'un cas personnel, ont souligné que, dans les leucoses à plasmocytes, l'orientation cellulaire pouvait être mixte : lymphocytaire, histioïde, endothéliale dans les épanchements, blastique dans le sang et même myéloblastique, de nombreuses cellules demeurant inclassables.

Sur les étalements et sur les coupes histologiques, peut être mise en évidence l'origine directe du plasmocyte, à partir des éléments réticulo-endothéliaux. La même métaplasie vers un type cellulaire dominant est retrouvée au niveau des organes hématopoïétiques. Les aspects aleucémiques, subleucémiques ou leucémiques vrais paraissent aussi fréquents les uns que les autres et, dans chacun de ces cas, la possibilité d'hypertrophie importante des organes hématopoïétiques réalise de véritables plasmocytosarcomes.

Aussi paraît-il artificiel de vouloir séparer, comme certains auteurs, une maladie de Kahler purement tumorale osseuse, sans envahissement sanguin, et une leucose à plasmocytes diffuse, métaplasiante avec plasmocytémie.

Il peut paraître non moins artificiel, pour encadrer tous les termes de passage, de décrire une maladie de Kahler vraie avec tumeurs et lacunes; une maladie de Kahler avec lésions diffuses; un myélome avec décalcification diffuse; une myéломatose décalcifiante sans tumeur, selon la description de WEISSENBACH et LIÈVRE; une cryptoleucose à plasmocytes et une leucose à plasmocytes.

Il paraît plus conforme aux observations cliniques, cytologiques et histologiques, d'identifier avec les auteurs les myélomes localisés et les leucémies à plasmocytes. En effet, l'existence de foyers viscéraux et de lésions diffuses peut s'associer inégalement dans chaque cas particulier avec des variantes évolutives. La plasmocytémie se voit fréquemment à la fin des myélomes apparemment les plus authentiques et peut manquer dans les leucoses infiltrantes, réalisant des variétés aleucémiques.

Les signes osseux, tumoraux et les signes hématologiques s'associent et se dosent suivant les cas. Ainsi, dans notre observation n° 8, nous voyons évoluer une leucémie très aiguë avec orientation plasmocytaire du sang et de la moelle, mais surtout infiltration plasmocytaire considérable de la rate et du foie. La même malade a présenté une tumeur chondro-sternale d'aspect myélomateux, sans qu'il soit possible d'affirmer la précession du myélome ou de la leucémie.

---

## INSUFFISANCE DE NOS CRITERES CYTOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES

---

1° La seule cytologie ne permet pas d'affirmer, dans un certain nombre de cas, le caractère malin d'une tumeur localisée. Ainsi, dans les observations de lymphocytomes rapportées, les éléments lymphoïdes étudiés sur les adénogrammes ne montrent pratiquement aucun caractère certain de malignité. Ils pourraient, à quelque nuance près, aussi bien appartenir à une inflammation subaiguë. Dans ces cas, c'est l'histologie qui affirme le processus tumoral en mettant en évidence la destruction de l'architecture normale de l'organe et son remplacement par un aspect monomorphe.

2° Mais, l'histologie elle-même peut être en défaut ou du moins ne donner que des orientations douteuses et sujettes à discussion, alors que l'évolution clinique affirme le caractère malin de l'affection en cause. Ainsi, dans notre observation n° 13, une première biopsie d'un ganglion rétro-crural important, faite au cours d'une première poussée évolutive fébrile, ne montrait qu'une hyperplasie lymphoïde du type subaigu, sans aucun caractère précis. La deuxième biopsie, faite plusieurs mois après, en pleine masse tumorale, alors que l'extension des atteintes ganglionnaires, l'altération sévère de l'état général soulignaient la gravité du processus morbide en cause, ne permettait encore que d'observer des lésions histologiques prêtant à discussion.

C'est là d'ailleurs un fait bien connu au cours de l'évolution de la maladie de Hodgkin. Dans les nombreux cas observés chez notre maître le Professeur JUSTIN-BESANÇON, nous avons

pu parfois établir une certaine corrélation entre l'importance des caractères cytologiques de malignité et la gravité de l'évolution clinique. Mais, d'autres fois, des cas d'évolution rapide et résistant à toute thérapeutique n'ont jamais permis l'étude de malformations des cellules réticulaires d'aspect vraiment tumoral.

Nous savons, d'autre part, depuis les descriptions faites aux Etats-Unis de la lymphadénopathie folliculaire géante de BRILL et SYMMERS, que certains état histologiques des ganglions sont capables de contenir en germe, pour un même aspect morphologique, des lésions évolutives ultérieures différentes comme une maladie de Hodgkin, un lymphocytome, un lymphosarcome, une leucose lymphoïde, alors que d'autres cas, histologiquement comparables, guériront progressivement.

Nous savons également, surtout par les études des cancérologues, combien les frontières entre les aspects histologiques de certaines tumeurs malignes ou de certains états dits pré-cancéreux, d'une part, et, d'autre part, les états inflammatoires subaigus ou chroniques, sont mal tracées. Il faut également souligner l'importance des perturbations métaboliques qui accompagnent l'évolution des processus malins et dont les dégénérescences lipidiques des protoplasmes, retrouvées de façon banale dans les cellules sarcomateuses, ne sont qu'un reflet.

De même, dans le domaine du métabolisme des protides, les premières études électrophorétiques poursuivies au cours des hémopathies malignes nous apportent peut-être la promesse de critères évolutifs plus fidèles que les données de la cytologie et de l'histologie.

---

## FAITS EXPERIMENTAUX

---

L'expérimentation concernant les tumeurs et les leucémies chez l'animal comporte une très riche série de faits qui ont permis d'établir l'existence de relations étroites entre ces deux ordres de phénomènes. Nous ne ferons que rappeler un certain nombre d'entre eux, qui ont un intérêt plus particulier si on les relie aux faits observés en pathologie humaine, étant bien entendu que rien jusqu'ici ne permet de conclure à des identités étiologiques.

TROISIER, chez la poule, avec des injections de sang leucémique, a obtenu depuis longtemps soit des ostéo-chondrosarcomes localisés, soit des sarcomatoses diffuses.

Ch. OBERLING et M. GUÉRIN ont montré qu'un virus initialement strictement hémotrope pouvait devenir histiotrope sous l'influence de modifications, comme le traitement par la glycérine, le froid ou certains ferments; ainsi modifié, il est capable de produire des tumeurs sarcomateuses dont, à son tour, l'inoculation peut redonner des leucémies typiques ou atypiques au cours desquelles s'observeront des réactions de réticulose nodulaire ou diffuse selon les organes considérés. En règle générale, ils ont remarqué que plus s'affirmait l'histiotropisme, plus s'estompait le pouvoir leucémogène, au point que les lésions provoquées par le virus peuvent au maximum n'évoquer plus qu'une réticulose banale.

FURTH a montré qu'un virus capable de donner, pendant 43 passages successifs, des érythroleucémies est encore capable d'engendrer des sarcomes par injection sous-cutanée. Après 28 passages de sarcome, si la voie intraveineuse est reprise, une érythroleucémie peut de nouveau être déclenchée.

Si la nature virale de certaines leucémies des oiseaux et des gallinacés est avérée, par contre, on sait que chez les mammifères d'expérience il faut l'intermédiaire de cellules vivantes pour transmettre des leucoses, aucun agent filtrable n'ayant pu jusqu'ici être isolé des cellules pathologiques.

ROUSSY et M. GUÉRIN, étudiant le chlorome du rat dérivé d'une chloroleucémie spontanée, ont montré que, dans un tiers des cas, la greffe de ce chlorome donnait des métastases ganglionnaires. Parfois, ils obtiennent une leucémie avec des myéloblastes tumoraux.

Les mêmes auteurs, avec le sarcome myéloïde du rat inoculé sous la peau, obtiennent des effets mortels avec ou sans généralisation du processus sarcomateux, avec ou sans leucémie associée.

STORTI, chez la souris, utilisant une suspension dans le liquide de Tyrod de produits organiques contenant des cellules leucémiques vivantes, obtient les résultats suivants :

- par injection intraveineuse, une myélose leucémique hépato-splénomégalique, parfois des nodules myélomateux disséminés;
- par voie sous-cutanée, une tumeur *in situ* plus ou moins envahissante et qui, dans quelques cas, peut s'accompagner de lésions leucémiques.

Cet auteur a montré que des animaux, inoculés de façon strictement identique à tous les points de vue (produit d'injection, quantité, lieu d'injection) font, suivant les cas, des formes chroniques, subaiguës, aiguës, suraiguës de leucémie myéloïde. Il en conclut que, pour conditionner l'aspect clinique, histologique et évolutif des leucoses myéloïdes, intervient au premier chef l'état humoral de l'animal. Lorsque l'injection est pratiquée par voie sous-cutanée, la leucose, lorsqu'elle est obtenue, est toujours secondaire à la production d'une tumeur locale au contraire, lorsque l'injection est faite par voie intraveineuse, c'est la moelle osseuse qui est toujours la première atteinte.

STORTI estime que les cellules leucémiques présentent, pour les tissus osseux, périostés, voire même musculaires, la même

agressivité que les cellules néoplasiques. Il montre, dans les cas expérimentaux de leucémie secondaire à une tumeur initialement localisée de type myélomateux, que les lésions métastatiques secondaires ne sont pas forcément du type nodulaire, mais peuvent présenter un aspect diffus. Il en conclut que, contrairement à l'opinion de NÆGELI, il existe d'indubitables leucémies secondaires à une tumeur primitivement localisée, leucémies qui, par la suite, présenteront strictement les caractères évolutifs des leucoses apparemment d'emblée diffuses.

M. GUÉRIN, inoculant des souris avec un broyat de foie provenant d'une réticulo-endothéliose, peut obtenir, selon les cas, une réticulo-endothéliose typique ou bien une granulomatose de caractère inflammatoire, ou bien une réticulosarcomatose diffuse ou même des sarcomes sous-cutanés localisés. Dans les viscères, les lésions sont tantôt diffuses, du type hyperplasique classique, ou bien localisées sous forme de nodules tumoraux.

GORER, inoculant des animaux avec des histiocytomes du foie, a pu obtenir des leucémies.

A côté de ces faits secondaires à l'injection de produits tumoraux ou leucémiques, d'autres auteurs ont déterminé tantôt des leucémies, tantôt des tumeurs du système réticulo-endothélial par l'intermédiaire d'agents chimiques synthétiques variés. On sait que, chez la souris, les œstrogènes représentent de puissants agents leucémogènes.

Jean BERNARD, chez le singe, avec des injections intramédullaires de goudron, observe des tumeurs osseuses associées à des états leucémoïdes.

Chez le rat, les mêmes injections entraînent des désordres hépatiques, sans aboutir cependant à la constitution d'une véritable leucémie. Si l'injection est faite dans les ganglions, il obtient d'abord une hypertrophie de l'organe, suivie d'une atrophie scléreuse, le tout évoluant sans désordres sanguins.

Tous ces faits expérimentaux ont amené à rechercher les conditions de terrain qui peuvent régler l'évolution particulière, suivant les cas, des tumeurs ou des leucémies, quand cette évolution n'est pas dominée par la question du mode d'inocu-

lation des agents leucémogènes. Sur ce problème fondamental, nous ne possédons encore que des données disparates et des faits isolés, qui ont au moins le mérite de pouvoir orienter certaines recherches définies.

Ainsi, ROUSSY et M. GUÉRIN, inoculant des fragments de foie et de rate provenant d'une chloroleucémie du rat à d'autres rats, obtiennent un chloromyélome. Celui-ci peut être entre-tenu pendant 50 passages, les poussées leucémiques tendant à s'atténuer et à se rapprocher de simples infiltrations myéloïdes médullaires, hépatiques ou spléniques. Au cours des passages successifs, l'évolution du myélome tend à s'accélérer pendant que le pourcentage des greffes réussies augmente.

Après de nombreuses tentatives pour faire réapparaître le pouvoir leucémogène, une fois celui-ci perdu, ces auteurs ont montré qu'il pouvait être récupéré en injectant le broyat tumoral à des fœtus de rates entre le quinzième et le dix-huitième jour de la grossesse. Dans ces conditions, ROUSSY et GUÉRIN obtiennent des leucémies aiguës à cellules très jeunes et très indifférenciées, avec mort de l'animal inoculé neuf à dix jours en moyenne après la naissance. Si l'injection du broyat tumoral est pratiquée chez le fœtus avant le quinzième jour, ce dernier est totalement envahi et peut, au maximum, être transformé en un véritable amas leucémique. Si, au contraire, l'injection est pratiquée plus tardivement, elle détermine, lorsqu'elle est faite par voie sous-cutanée, la production de tumeurs locales. Si elle est faite par voie intrapéritonéale, elle entraîne une généralisation ganglionnaire avec un syndrome aleucémique. Les rats adultes inoculés avec le sang leucémique ainsi obtenu font des myéloses aleucémiques qui sont, à leur tour, retransmissibles en série. Ainsi donc, certaines conditions particulières à l'organisme embryonnaire — et qui nous demeurent inconnues — ont le pouvoir de favoriser le développement de certaines leucémies aiguës expérimentales.

ENGELBRETH-HOLN, dans un ordre d'idée voisin, a montré la possibilité d'accélérer le développement des leucémies des souris au moyen de greffes de tissus en période de croissance embryonnaire ou tumorale.

De nombreux auteurs ont établi que la surrénalectomie accroît la transmissibilité de la leucémie lymphoïde de l'animal.

Récemment, MAGRASSI, chez le cobaye, montre qu'un matériel leucémique, inoculé par diverses voies, doit être associé à l'injection intramédullaire ou intrasplénique d'un hydrocarbure cancérigène pour déterminer, selon les cas, un plasmocytome, un réticulome, une maladie semblable à la maladie de Diguglielmo chez l'homme. Les animaux, ainsi sensibilisés aux produits d'extraction urinaire de malades atteints d'une leucémie lymphoïde chronique, meurent en vingt-quatre heures, avec des doses qui sont bien tolérées par l'animal normal.

L'injection au cobaye des acides cétoniques provenant d'urines de malades leucémiques détermine, au niveau des ganglions, une réaction lymphoïde. Si l'injection est associée à celle des acides hydroxy, la réaction du tissu ganglionnaire est de type hodgkinien.

---

## OBSERVATIONS

---

Nous remercions notre Maître, le Docteur MALLARMÉ, de nous avoir permis d'utiliser ses observations personnelles et d'avoir étudié avec nous les lames de sang, de moelle et de ganglions.

### OBSERVATION N° 1

M. M..., cultivateur, âgé de trente-trois ans, sans antécédents pathologiques particuliers, voit apparaître en juin 1949 une asthénie associée à une pâleur de plus en plus marquée. Il est hospitalisé en clinique à Paris.

Brusquement, la température jusque-là normale s'élève et surtout apparaissent des signes abdominaux amenant à discuter un syndrome chirurgical d'urgence. En effet, on note à l'examen physique, un ballonnement marqué et il existe un arrêt des matières et des gaz, et l'examen découvre, en outre, l'existence de ganglions inguinaux, d'une grosse rate, d'un gros foie, de gros ganglions cervicaux. Dans la profondeur de l'abdomen, on croit sentir des masses probablement ganglionnaires préaortiques; les téguments sont le siège d'un discret purpura; la pâleur est intense. En raison de l'état général et de ces symptômes, l'intervention initialement envisagée est différée.

Les examens hématologiques montrent une anémie légère à 3.800.000 hématies, 10.000 globules blancs, sur la lame de sang 56 polynucléaires, 26 lymphocytes, 2 myélocytes, 16 cellules de type leucoblastique indifférencié. L'étude du myélogramme révèle une prolifération myéloïde intense, faite exclusivement de cellules leucoblastiques très jeunes ne contenant pas de granulations, par places de grandes cellules réticulaires à noyau boursofflé et grimaçant.

La ponction ganglionnaire montre un adénogramme constitué en majorité de cellules réticulaires indifférenciées dont le noyau a tous les carac-



tères de la malignité. De temps à autre, s'observent des cellules blastiques différenciées, au cytoplasme intensément basophile dont on voit nettement la formation à partir des éléments réticulaires.

L'aspect de l'adénogramme est donc très superposable à celui du myélogramme, à cette différence près que la moelle est surtout leucoblastique, le ganglion surtout réticulaire. L'un et l'autre sont donc l'image d'une réticuloleucoblastose maligne aiguë. Il faut noter la différence d'aspect avec le sang, qui est plutôt d'orientation myélocytique.

Quoique cette observation soit incomplète, le malade étant rentré rapidement chez lui, on peut la ranger dans les leucosarcomatoses subaiguës en raison du développement de masses abdominales ganglionnaires et de l'aspect de la cytologie ganglionnaire et médullaire.

Comme dans d'autres cas de leucosarcomatose à développement aigu, nous voyons la moelle osseuse totalement transformée et de type leucoblastique, alors que le sang ne contient encore que 16 % d'éléments atypiques.

Sur les deux microphotos en couleur, nous voyons, en haut, l'adénogramme d'un ganglion cervical. A remarquer aussi la très large prolifération réticulaire avec des noyaux multinucléolés à peu près dépourvus de cytoplasme; à côté de quelques lymphocytes adultes, deux lymphoblastes. Au contraire, sur l'autre document représentant le myélogramme, on voit la nette prédominance leucoblastique avec des éléments monomorphes très basophiles, la réaction réticulaire demeurant tout à fait au second plan.

Ces différences d'aspect suivant les lieux de ponction sont d'observation courante en matière de leucosarcomatose, aussi bien que de leucose aiguë typique.

## OBSERVATION N° 2

L'enfant C..., quatre ans, est adressé du Havre au Docteur MALLARMÉ, pour une augmentation rapide de l'abdomen. A l'examen clinique, l'abdomen se révèle volumineux, le foie et la rate sont énormes. Il existe une légère ascite, des polyadénopathies modérées et diffuses. L'examen radio-

logique du thorax ne trouve pas d'ombre médiastinale anormale. La pâleur et l'amaigrissement sont marqués, la fièvre élevée.

L'examen de sang ne montre qu'une anémie légère : 3.800.000 hématies, la leucocytose est à 20.000. L'hémogramme donne : 50 polynucléaires, 24 lymphocytes, 2 myélocytes, 24 cellules blastiques : les blastes sont soit des cellules extrêmement jeunes, à cytoplasme étroit et très basophile sans granulation (hémocytoblaste ou lymphoblaste), soit des cellules plus évoluées de type paramyéloblaste avec quelques exemples de cellules de Rieder.

La ponction sternale, la ponction du foie et celle de la rate permettent d'étudier des lames constituées par une nappe uniforme de leucoblastes denses. Au niveau de la moelle existe une grosse réaction réticulaire indifférenciée.

Devant cet aspect sanguin et les troubles abdominaux, on fait quelques séances de radiothérapie : 20 r tous les deux jours sur le foie et la rate. Ceux-ci régressent rapidement et, notamment, la température s'abaisse en quelques jours. La formule sanguine périphérique s'améliore avec disparition de tous les éléments blastiques. Mais un état cachectique s'installe rapidement et l'enfant est emporté en moins de trois semaines après le début apparent de la maladie.

En conclusion, leucémie d'évolution suraiguë avec énorme hépato-splénomégalie et signes abdominaux faisant penser à des localisations ganglionnaires profondes.

### OBSERVATION N° 3

L'enfant D..., âgée de dix ans, est examinée par le Professeur DEBRÉ au début de 1946. Fatiguée depuis quelque temps, elle a brusquement pâli et maigri. L'examen découvre des masses ganglionnaires inguinales bilatérales.

Au cours de l'hospitalisation aux Enfants-Malades, l'hémogramme se révèle sensiblement normal. Cependant, le Professeur DEBRÉ pense à l'existence d'une hémopathie maligne.

Quinze jours après son entrée dans le service, l'enfant est examinée par le Docteur MALLARMÉ. Pâle, fébrile, très amaigrie, elle a des adénopathies inguinales, une grosse rate, un gros foie, de petits ganglions dans

les autres territoires. La palpation abdominale profonde décèle l'existence de masses préaortiques, vraisemblablement ganglionnaires. L'examen physique du thorax ne note rien d'anormal, mais il n'a pu être pratiqué d'examen radiologique.

L'examen du sang donne les résultats suivants : 3.000.000 de globules rouges, 58.000 globules blancs. L'hémogramme est constitué pour 90 % par des cellules de type blastique, grands monos monocytoïdes très jeunes sans granulation avec un cytoplasme vacuolisé. Le myélogramme est fait d'une nappe de cellules très jeunes microblastiques extrêmement basophiles sans granulation, avec le même cytoplasme vacuolisé. On note une réaction réticulaire assez nette. L'aspect de l'adénogramme est à peu près identique avec, d'une part, des microblastes au cytoplasme vacuolisé, et, d'autre part, une forte réaction réticulaire constituée par des cellules réduites à leur noyau.

Dès lors, l'évolution va être rapide dans une cachexie fébrile, l'anémie restant au second plan.

En conclusion : leucémie aiguë avec masses ganglionnaires abdominales.

#### OBSERVATION N° 4

L'enfant M..., âgé de treize ans, en bonne santé jusque-là, part de Tunis en juin 1947, en bon état général.

Il arrive à Marseille fatigué et fébrile. Pendant le voyage vers Paris, l'abdomen augmente de volume et à son arrivée l'aggravation de son état justifie son hospitalisation dans service du Professeur DEBRÉ.

L'examen découvre un épanchement pleural bilatéral, une ascite modérée, un gros foie, une grosse rate et des adénopathies généralisées. Il sort au bout de quelques jours et entre en clinique où il est examiné par le Docteur MALLARMÉ.

Les examens hématologiques confirment une anémie importante à 1.800.00 globules rouges, une leucocytose modérée à 17.000 globules blancs, avec 18 polynucléaires, 34 lymphocytes, 8 monocytes, 2 érythroblastes, 42 cellules blastiques. Tous les blastes sont des éléments très jeunes micro ou macroblastiques à cytoplasme sans granulation, souvent vacuolisé. Quelques éléments prennent le type de plasmoblastes. Le myélo-

gramme est constitué par une nappe de cellules blastiques très jeunes, beaucoup plus grandes que celles du sang: le cytoplasme est très vacuolisé; la réaction réticulaire peu marquée. Sous l'action de la radiothérapie à petites doses, la splénomégalie régresse, la température s'abaisse, une décharge urinaire se produit, les épanchements pleuraux se vident en quelques jours.

On note une amélioration de la série blanche, mais l'anémie s'accroît malgré les transfusions et un état de cachexie rapidement constitué aboutit à la mort cinq semaines après le début apparent de la maladie.

**En conclusion :** leucémie aiguë dont le début clinique est marqué par des signes abdominaux et un épanchement pleural avec très grosse hépatosplénomégalie.

#### OBSERVATION N° 5

L'enfant L..., dix ans, habitant en Tunisie, ne présente aucun antécédent morbide particulier, en dehors des maladies d'enfance.

A la fin de juillet 1950, apparaît un ganglion cervical droit. Une radiographie du thorax, pratiquée le 1<sup>er</sup> août, découvre une volumineuse ombre médiastinale, régulière, à contours externes nets, que les tomographies pratiquées à Toulon le 16 août, montrent être de siège antérieur. Une intra-dermo-réaction à la tuberculine au 1/100<sup>e</sup>, pratiquée à cette date, reste négative, ainsi qu'une réaction de Paul et Bunnell. L'enfant n'a pas de fièvre, mais son état général s'altère rapidement.

Elle est transportée à Paris et hospitalisée. L'examen du Docteur MALLARMÉ note une enfant pâle, au teint terreux, n'accusant pas de dyspnée. Le foie et la rate sont nettement augmentés de volume. Il existe des polyadénopathies. Les radiographies du thorax retrouvent la volumineuse ombre médiastinale antérieurement notée.

Au point de vue sanguin, les globules rouges demeurent aux alentours de 5.000.000; mais la leucocytose, encore au chiffre de 6.400 au début du mois d'août, est passée à 48.000 le 24 août, avec l'hémogramme suivant : 20 polynucléaires, 28 lymphocytes, 2 monocytes, 40 cellules blastiques de type indifférencié.

La ponction sternale, pratiquée le 24 août, permet l'étude du myélogramme suivant 13 polynucléaires, 1 métamyélocyte, 86 cellules blastiques

indifférenciées. La ponction ganglionnaire montre un adénogramme constitué des mêmes éléments leucoblastiques très jeunes avec une grande richesse en fibrilles; les leucoblastes ont un protoplasme en collerette. Il existe de plus un certain nombre de cellules réticulaires tassées, ne présentant pas de gros signes de malignité.

Un traitement à base d'ypérite nitrée (1 mg par jour) est entrepris; mais, s'il amène une légère régression de l'ombre médiastinale, il n'empêche pas l'état général de s'aggraver rapidement, la leucocytose de s'élever jusqu'à 160.000 et l'enfant est emmenée par sa famille dans un état très grave. Elle meurt au début d'octobre.

En conclusion, leucosarcomatose avec tumeur médiastinale, dont la découverte précède de trois semaines l'apparition des anomalies sanguines.

Nous remercions le Professeur CATHALA de nous avoir permis d'étudier les dossiers et les lames de ces deux malades et de les utiliser.

#### OBSERVATION N° 6

L'enfant Alain H..., âgé de quinze mois, entre d'urgence le 24 mai 1950 dans le service du Professeur CATHALA, à l'hôpital Trousseau, avec une angine, une fièvre élevée à 40°, de la diarrhée.

L'examen découvre une pâleur intense, une grosse rate, des adénopathies sous-maxillaires, inguinales et cervicales, quelques éléments purpuriques sur les téguments.

Les examens pratiqués avant la mort, qui se produit dans la soirée même, ont montré : une urée sanguine à 1 g 40, l'absence d'anémie, une leucocytose à 20.000 globules blancs. Mais, surtout, l'hémogramme s'est révélé être constitué pour 80 % par des cellules leucosiques, les unes de type micro-hémocytoblastique, les autres à type de moyens mononucléaires à protoplasme clair plus abondants, avec parfois quelques granulations. Les noyaux sont très nucléolés et irréguliers.

La ponction sternale a permis l'étude d'un myélogramme fait d'une nappe uniforme de micro-hémocytoblastes. Le même aspect est retrouvé au niveau de l'adénogramme où il n'existe pratiquement pas d'éléments adultes.

L'autopsie découvre essentiellement une rate volumineuse et des adénopathies médiastinales.

Examen histologique : les reins sont normaux. Le foie présente des îlots lymphoblastiques au niveau des espaces portes. Dans les poumons, existe une infiltration diffuse des parois inter-alvéolaires par des éléments lymphoïdes jeunes. Au niveau des ganglions, l'architecture normale est complètement détruite et le tissu ganglionnaire est représenté par des nappes monotones de lymphocytes jeunes sans participation réticulaire notable.

### OBSERVATION N° 7

L'enfant Liliane P..., trois ans, est adressée de Charleville dans le service du Professeur CATHALA le 11 mai 1950. En janvier de la même année, ses parents avaient remarqué l'altération progressive de l'état général, sans fièvre.

En avril, à l'occasion d'une chute, apparaît un gros hématome orbitaire et une exophtalmie droite. A cette date, la pâleur avait justifié un examen hématologique qui montrait une anémie à 2.500.000 globules rouges, une leucocytose à 5.500, 59 % de polynucléaires. Pas d'éléments leucosiques sur la lame de sang.

L'examen clinique retrouvait déjà un gros foie lisse et indolent. A la fin d'avril, apparaissent des tuméfactions crâniennes, molles, une légère exophtalmie gauche et la palpation abdominale découvre l'existence de masses profondes prévertébrales.

Au début du mois de mai, l'anémie s'accroît à 1.250.000 hématies, la leucocytose est à 12.000. Il apparaît un œdème palpébral bilatéral et l'enfant devient aveugle. Durant cette période, existe un état subfébrile, mais qui ne dépasse pas 38°. L'apparition d'un ganglion sus-claviculaire gauche a permis une biopsie le 8 mai. L'examen histologique précise la disparition de la structure ganglionnaire lymphoïde; présence de cellules à gros noyau bourgeonnant permettant d'évoquer une réticulosarcomatose.

A l'entrée dans le service du Professeur CATHALA, l'aspect de l'enfant évoque d'emblée le chlorome. Extrêmement pâle, avec une exophtalmie bilatérale considérable, prédominant à droite, des hématomes palpébraux bilatéraux. L'examen découvre, en outre, des polyadénopathies, une circulation veineuse collatérale abdominale, une ascite modérée, un énorme foie lisse et indolore.

Les nombreuses bosses crâniennes sont tantôt dures, tantôt fluctuantes. La radiographie du crâne précise un aspect en poil de brosse et une disjonction des sutures.

Les examens hématologiques soulignent l'intensité de l'anémie à 1 million; les globules blancs sont à 6.600, avec 75 % de polynucléaires, 5 % de myélocytes, 20 % de lymphocytes et quelques hématies nucléées.

Le myélogramme se révèle normal, mais l'étude de l'adénogramme après ponction d'un ganglion cervical montre une cytologie manifestement maligne faite de cellules soit de type leucoblastique, indifférenciées, avec mince protoplasme très basophile, soit de cellules réticulaires souvent réduites à leur noyau très nucléolé.

La ponction d'une tumeur crânienne découvre une cytologie assez semblable, faite de noyaux au caractère malin, bourgeonnants, nucléolés.

L'enfant repart chez elle au début de juin.

Elle meurt peu après. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

En conclusion : aspect clinique typique de chlorome mais sans leucémie aiguë, malgré le retentissement hématologique.

Nous remercions le Docteur RACHET de nous avoir permis d'utiliser cette observation et d'étudier les lames de sang, de moelle et les coupes histologiques.

#### OBSERVATION N° 8

Mme Marie G..., âgée de trente-neuf ans, voit apparaître en avril 1950 une asthénie progressive. Son seul antécédent particulier jusqu'ici est constitué par des douleurs intercostales gauches évoluant par poussées depuis 1937.

Au début du mois de mai, s'installe un état subfébrile aux alentours de 38°, une toux tenace, une expectoration purulente. Elle entre le 20 mai dans le service du Docteur RACHET, à l'hôpital Bichat. Pâle, anorexique, fatiguée, elle émet une expectoration purulente.

L'examen met en évidence un syndrome pleurétique de la base droite, mais la ponction reste blanche. On découvre une tuméfaction au niveau

de la sixième côte gauche, indolore, solidaire du plan osseux, ferme, apparue depuis quinze jours. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume, non plus que les ganglions.

La radiographie du thorax découvre une condensation sus et rétro-claviculaire droite et une condensation parahilaire gauche, ainsi qu'un aspect pommelé de la moitié inférieure de l'hémithorax droit et une diminution de transparence de tout le champ pulmonaire gauche.

Les examens de sang permettent le diagnostic : anémie à 1.800.000 globules rouges, leucocytose à 31.400, avec 64 polynucléaires, 9 lymphocytes, 6 monocytes, 2 plasmocytes, 2 myélocytes et 1 métamyélocyte; cellules de type blastique souvent d'orientation plasmocytaire : 13. Myélogramme : 8 polynucléaires, 3 myélocytes, 2 métamyélocytes, 6 cellules réticulaires, 80 cellules leucoblastiques.

Entre le 20 et le 27 mai, l'état de la malade s'aggrave très rapidement : la température s'élève, des hémorragies nasales surviennent, malgré trois transfusions. Elle meurt le 27.

L'hépatogramme étudié immédiatement après la mort met en évidence une nappe de cellules arrondies mononucléées à protoplasme basophile, en majorité de type plasmocytaire sans monstruosité, mais à noyau avec gros nucléole.

Le splénogramme montre également une grosse proportion d'éléments nucléolés de type plasmocytaire à protoplasme plus ou moins basophile.

Un prélèvement pratiqué au niveau d'une tuméfaction molle, de la taille d'un œuf de pigeon, découverte à la jonction de la sixième côte droite et du sixième cartilage, permet une étude histologique. Le Docteur DELARUE note une infiltration diffuse par des cellules leucoblastiques indifférenciées. La moelle osseuse est infiltrée par les mêmes cellules, ainsi que le foie et la rate.

L'examen histologique des reins met en évidence, outre des lésions de néphrite chronique interstitielle, une infiltration par des cellules mononucléées jeunes, à protoplasme basophile à gros noyaux dont quelques-uns présentent le caractère plasmocytaire.

L'examen histologique de la rate montre que la capsule est respectée; des îlots lymphoïdes jeunes se disposent en minces couronnes autour des artérioles; les sinus sont dilatés, bourrés de plasmocytes et d'éléments mononucléés apparaissant comme des leucoblastes indifférenciés.

En conclusion, il s'agit d'un cas de leucémie aiguë dont l'orientation plasmocytaire, peu marquée au niveau du sang et de la moelle osseuse, l'est par contre très fortement au niveau du foie et de la rate et surtout au niveau d'une tumeur chondro-costale présentant les caractères d'un myélome plasmocytaire.

#### OBSERVATION N° 9

M. Bra..., quarante-sept ans, ébéniste.

Ce malade n'avait présenté jusqu'au début de sa maladie qu'un seul antécédent notable. En 1942, il subit en effet l'ablation du testicule et de l'épididyme gauche pour une affection tumorale qui aurait justifié son envoi en préventorium. A cette date, en fait, il s'agissait, d'après le résultat de l'examen histologique dont nous avons eu connaissance par la suite, d'un séminome caractérisé, après l'ablation duquel, d'ailleurs, le malade a reçu des applications de radiothérapie sur la région lombaire. Pendant six ans, on ne note aucun accident lié à une récurrence ou à une métastase de son cancer testiculaire.

En septembre 1948, apparaissent de la dyspnée, un état subfébrile, une adénopathie axillaire gauche, qui font envisager un instant le diagnostic de maladie de Hodgkin. En janvier 1949, la dyspnée s'est accentuée et se fait permanente; elle s'associe à des douleurs rétrosternales.

Une radiographie, pratiquée à cette date, fait découvrir l'existence d'adénopathies médiastinales volumineuses. On pense alors à une localisation tardive du séminome et un traitement radiothérapique est institué à l'hôpital Léopold-Bellan, entraînant une amélioration fonctionnelle assez rapide. Ce traitement est repris au mois de juin, lors d'une rechute. Il faut noter qu'en avril une recherche de prolan dans les urines s'est révélée négative.

En septembre 1949, apparaissent deux tuméfactions ganglionnaires sous-maxillaires et une tuméfaction sous-orbitaire, également traitées par radiothérapie, ainsi qu'une adénopathie inguinale apparue en novembre. Au cours de cette année, le malade a reçu plus de 80 séances de rayons X sur ces diverses localisations. Il n'a pas été pratiqué d'examen histologique.

En décembre 1949, alors que la formule sanguine, régulièrement surveillée, n'avait jamais montré de modifications notables sous l'influence

des rayons X, l'état du malade s'aggrave brusquement : l'abdomen augmente de volume, des douleurs lombo-abdominales apparaissent. Le 6 décembre, pour la première fois, on note des anomalies de la formule sanguine : 2.300.000 hématies, 36.000 globules blancs avec 66 % de cellules mononucléées.

Le 15 décembre, l'anémie demeure au même taux; la leucocytose est passée à 73.000 et la lame de sang, examinée par le Docteur MALLARMÉ, appelé en consultation, est constituée à peu près exclusivement par des cellules leucoblastiques. La moelle est entièrement envahie par les mêmes cellules. A cette époque, la recherche des prolans dans les urines demeure négative. On institue un traitement à base de transfusions répétées et de pénicilline.

L'état général du malade et l'état sanguin s'aggravent encore. Le 31 décembre, l'anémie se chiffre à 1.700.000 hématies, la leucocytose est à 72.000, avec 96 % de leucoblastes.

Le 16 janvier 1950, le malade est hospitalisé salle Sainte-Monique, dans le service du Docteur LAMBLING, à l'Hôtel-Dieu. Il est dyspnéique, souffre de vives douleurs abdominales évoluant par crises paroxystiques. Il n'a pas eu de selles depuis plusieurs jours. Il est nauséux et vomit plusieurs fois par jour. L'abdomen est distendu, la paroi est le siège de nombreux éléments pétechiques; l'ombilic est déplissé et violacé. Il existe une matité franche dans les flancs. Au niveau de la paupière gauche, on note une ecchymose importante. Dans les régions inguinales et sous-maxillaires, la palpation retrouve de petites adénopathies ovalaires. Le pouls est à 120, la tension artérielle à 13-8, la température autour de 38°5. Un œdème important infiltre les deux membres inférieurs.

Une radiographie sans préparation de l'abdomen révèle l'existence assez nette de niveaux liquides. L'examen de sang précise le degré de l'anémie à 2.000.000 d'hématies; la leucocytose est à 29.000 avec 93 % de cellules leucoblastiques sur les lames, avec de nombreux éléments en histolyse. Les plaquettes sont abaissées à 80.000. La ponction sternale permet l'étude d'un myélogramme uniquement constitué de cellules blastiques indifférenciées et de cellules réticulaires richement nucléées. Les transfusions, la pénicilline sont continuées.

Le 23 janvier, le syndrome d'occlusion s'aggrave et nécessite une aspiration duodénale continue. Le chlore plasmatique, à cette date, est à 3 g 50, le chlore globulaire à 0 g 46, le rapport à 0,45.

Malgré la gravité de l'état sanguin et en raison de l'état d'occlusion du malade, contre lequel il ne pouvait être question d'intervenir chirurgicalement, nous instituons, le 26 janvier, un traitement par injections intraveineuses de dérivés ypérités, à raison de 1 mg 5 le 25, 2 mg 5 le 27, 3 mg le 28, 3 mg le 29. Ces injections sont bien supportées, sans phénomène de choc et, très rapidement, sont suivies d'une diminution de la dyspnée et de la tension de l'abdomen. Le malade se sent mieux; il peut évacuer quelques selles. Parallèlement, loin de s'aggraver, l'état sanguin tend plutôt à s'améliorer puisque, le 3 février, on compte 3.580.000 hématies, la leucocytose restant élevée à 38.000, mais les polynucléaires commencent à réapparaître sur les lames de sang.

Cette rémission a permis quelques examens complémentaires : au niveau du fond d'œil, on ne note pas d'hémorragie : des radiographies du squelette ne découvrent aucun signe de localisation osseuse.

Le 7 et le 8 février, nous pratiquons deux nouvelles injections de 3 mg chaque jour de moutarde à l'azote. Le 9, la leucocytose fléchit brusquement à 4.800. Les injections sont arrêtées, mais la dyspnée s'est apaisée; les phénomènes occlusifs se sont encore atténués.

Le dosage du prolan B dans les urines, pratiqué le 4 février dans le laboratoire du Docteur CHEYMOL, donne les résultats suivants : la réaction de Friedmann, sur lapine aux ovaires préalablement vérifiés par laparotomie, est négative à 100 unités et positive à 50.

Le 18 février, une radiographie du thorax précise l'existence d'une opacité floue des deux bases et d'une ombre médiastinale d'aspect ganglionnaire assez importante. Le 27 février, une ponction des ganglions sous-maxillaires permet l'étude d'un adénogramme fait, d'une part, de cellules réticulaires anormalement nucléolées et, d'autre part, de lymphoblastes.

Le 28 février, la progression de l'ascite nous incite à ponctionner, en retirant plusieurs litres d'un liquide hémorragique contenant de nombreuses cellules de type lymphoblastique.

Au début de mars, le syndrome hémorragique s'étend; il apparaît de nouvelles ecchymoses palpébrales, abdominales, un purpura sur les membres inférieurs aux points de piqûre et un subictère conjonctival. Cependant, sur les diverses lames de sang, on trouve un pourcentage de polynucléaires qui atteint parfois 40 à 50 %.

A partir du 4 mars, devant l'extension des phénomènes de compression médiastinale et abdominale, on tente quelques séances de radiothérapie

thoracique (150 r en tout) et abdominale. Comme la moutarde à l'azote, la radiothérapie améliore les troubles fonctionnels, thoraciques et abdominaux et entraîne une régression partielle des œdèmes des membres inférieurs. Une nouvelle radiographie du thorax montre la franche diminution des adénopathies médiastinales; mais, rapidement, l'état général du malade s'aggrave et il meurt le 21 mars.

Il est à noter qu'à partir du 20 février, c'est-à-dire à partir du moment où nous avons associé la streptomycine à la pénicilline, la température s'était complètement régularisée. A partir du 10 février, malgré les cures de moutarde à l'azote, les globules rouges sont restés autour de 4.000.000, contre 2.000.000 à l'entrée, et le pourcentage des leucoblastes dans le sang a tendu à s'abaisser progressivement.

A l'autopsie, nous avons découvert une importante ascite hémorragique, un épanchement pleural et péricardique, des suffusions hémorragiques sur tous les viscères, des petits ganglions mésentériques peu importants et d'autres adénopathies rétro-cœcales et inter-trachéo-bronchiques. Le foie, truffé de zones hémorragiques, pesait 1.800 grammes, la rate 350 grammes. La muqueuse gastrique et la muqueuse intestinale étaient largement infiltrées d'hémorragies.

Les examens histologiques pratiqués au niveau des différents prélèvements ont donné les résultats suivants : il existe une infiltration leucoblastique franche au niveau du foie, de la rate, des reins, du testicule et des ganglions prélevés. Au niveau du testicule, on note une altération des tubes séminipares due probablement à la radiothérapie antérieure; les tubes sont séparés par des nappes continues d'éléments leucoblastiques, sillonnés de capillaires dilatés; l'albuginée est épaissie et également infiltrée par des éléments de mêmes caractères. Cette infiltration massive et diffuse est rarement observée à un tel degré au cours des leucémies aiguës.

Au niveau des reins, existent de petits îlots leucoblastiques disséminés dans tout le parenchyme; il existe en plus un gros nodule formant une masse isolée pseudo-tumorale en plein parenchyme, dont les éléments constitutants présentent les mêmes caractères de cellules très jeunes et très indifférenciées.

La rate n'a plus de structure folliculaire; l'infiltration leucoblastique est diffuse dans les sinus; dans la pulpe rouge, l'infiltration pigmentaire est considérable.

Au niveau du foie, existent de nombreux petits foyers constitués par les mêmes éléments cellulaires, surtout nombreux dans la zone périportale. On note la présence de cellules leucoblastiques dans les capillaires sinusoidaux.

Les mêmes éléments sont retrouvés au niveau des ganglions.

En général, ces cellules sont petites, les formes monstrueuses et multinucléées exceptionnelles. Une orientation lymphocytaire peut être notée par endroits.

En conclusion : six ans après l'ablation d'un testicule pour séminome, apparition de volumineuses adénopathies médiastinales, puis de tuméfactions ganglionnaires cervicales, d'une tumeur sous-orbitaire, régressant bien aux traitements radiothérapeutiques successifs. Dix mois après, développement d'une leucémie aiguë d'apparition brutale.

Cette observation pose d'abord le problème, non résolu par un examen histologique décisif, des localisations tumorales successives présentées par le malade. L'hypothèse de métastases tardives du séminome pourrait être envisagée, mais nous voyons que l'examen *post-mortem* n'en retrouve aucune trace. Si l'on considère la tumeur médiastinale découverte radiologiquement comme la première manifestation d'une leucosarcomatose, l'évolution est ensuite assez classique au point de vue sanguin, médullaire, ganglionnaire et viscéral.

A l'autopsie, il n'y a pas de parallélisme entre le volume des adénopathies découvertes et l'importance des images radiologiques, ce fait confirmant la radio-sensibilité de ces tumeurs également accessibles aux dérivés nitrés.

Nous remercions le Docteur DEROT de nous avoir confié ces deux observations de son service.

#### OBSERVATION N° 10

M. Roger C..., quarante-six ans, mécanicien, est hospitalisé le 10 novembre 1949, dans le service du Docteur DEROT à l'Hôtel-Dieu.

En janvier de la même année, il est entré dans la maladie avec l'apparition de petits placards ecchymotiques sur la face et le tronc, évoluant

par poussées. Les uns ont complètement régressé, les autres ont vu le développement ultérieur de tuméfactions sous-cutanées, superficielles, indolentes, arrondies, violacées. Ces éléments se sont étendus de la face au cuir chevelu, aux membres supérieurs. L'état général étant excellent, le malade a continué son travail.

En mars, une biopsie pratiquée à l'hôpital Saint-Louis par le Docteur CIVATTE a fait porter le diagnostic de mycosis fongoïde. On entreprend un traitement radiothérapique et, en août, sont pratiquées quinze injections intraveineuses de colchicinè. Les éléments cutanés régressent partiellement; mais, vers le 15 octobre, l'état général s'aggrave : asthénie, dyspnée, pâleur. En même temps, l'apparition de douleurs de l'hypocondre gauche fait découvrir l'existence d'une splénomégalie importante. Le malade devient fébrile.

A son entrée dans le service du Docteur DEROT, on note la pâleur extrême des muqueuses contrastant avec l'aspect violacé des éléments au niveau de la face. Il s'agit de placards ecchymotiques diffus, irréguliers, couvrant presque tout le visage. Les conjonctives sont subictériques. Sur le thorax, existent de nombreux placards purpuriques et ecchymotiques qui, au niveau du dos, confluent en une zone lie-de-vin. Sur l'abdomen et les membres inférieurs, quelques éléments plus petits ont une teinte chamois. Tous sont indolents et non prurigineux. A la palpation, la peau est infiltrée; des nodules de dureté variables sont perçus en grand nombre au niveau du placard violacé.

Au niveau des différentes aires ganglionnaires existent des adénopathies indurées de volume moyen; dans les creux axillaires et dans les régions rétrocrurales un ou deux ganglions sont plus gros, du volume d'une noix. La rate déborde d'un travers de main le rebord costal, le foie de trois travers de doigt. Les amygdales sont violacées; il existe un placard ecchymotique sur la voûte palatine.

L'examen clinique ne note rien de particulier par ailleurs.

Les examens de sang confirment l'importance de l'anémie : 1.080.000 globules rouges; la leucocytose est à 5.400. Mais l'hémogramme est constitué à peu près exclusivement par des cellules très jeunes de type leucoblastique.

A partir du 12 novembre, le malade reçoit des transfusions, de la pénicilline, du distilbène. La température demeure irrégulière, l'état général s'aggrave, la cachexie progresse.

Une ponction sternale, pratiquée par le Docteur ASCHEKENASY le 15 novembre, permet l'étude d'un myélogramme constitué de cellules blastiques indifférenciées, les noyaux sont irréguliers, incisés, très nucléolés, le protoplasme grisâtre, peu étendu, souvent vacuolaire. Certaines cellules ont une orientation myélocytique, quelques-unes plasmocytaire.

Le 20 novembre, la formule sanguin périphérique est à peu près la même, la rate a légèrement régressé, les éléments cutanés sont moins apparents, mais la leucocytose s'abaisse à 2.200. Le 30 novembre, l'anémie s'est encore accentuée : 765.000 hématies, la leucocytose à 1.800. Le malade meurt dans la nuit.

L'autopsie découvre un très gros foie, une rate volumineuse, violacée. Il n'existe pas d'adénopathie mésentérique.

En conclusion : leucémie aiguë, dont la première manifestation clinique est représentée par des éléments cutanés histologiquement comparables au mycosis fongoïde.

La leucémie aiguë apparaît après des mois de traitement par la radiothérapie et la colchicine.

#### OBSERVATION N° 11

M. M..., quarante-trois ans, expéditeur en fruits, est hospitalisé le 25 novembre 1949 dans le service du Docteur DEROT, à l'Hôtel-Dieu, pour une expectoration sanglante survenues quelques jours avant son entrée.

L'examen montre un gonflement des régions cervicale et sous-maxillaire. D'après le malade, il aurait constaté déjà, six mois auparavant, l'existence de ganglions de la région cervicale, ainsi que de la région inguinale, ganglions durs, mobiles, indolores, dont la rapide augmentation de volume s'était accompagnée d'un œdème important du membre inférieur gauche.

Hospitalisé à cette date à Bordeaux, il fut pratiqué des examens hématologiques, une ponction sternale, une biopsie ganglionnaire, une radiographie du thorax, dont malheureusement nous n'avons pu obtenir les résultats. A la suite de ces examens, un traitement radiothérapique est entrepris, entraînant la régression des adénopathies cervicales, inguinales et de l'œdème du membre inférieur.

Venu à Paris, il devait rentrer à Bordeaux pour continuer le traitement radiothérapique, mais l'épisode de l'expectoration sanglante et purulente le fit hospitaliser à l'Hôtel-Dieu.

L'examen de la gorge montre l'existence d'un phlegmon de l'amygdale. Le malade est très asthénique, très pâle. On note l'asymétrie des régions cervicale et sous-maxillaire, qui sont le siège de ganglions durs, indolents, de dimensions variables, allant de la taille d'une amande à celle d'un œuf de pigeon. Il existe d'autres adénopathies dans les creux sus-claviculaires, dans les creux axillaires, dans la région inguinale, dans les régions épitrochléennes. La rate est légèrement perceptible, le foie normal. La radiographie du thorax ne découvre pas d'ombre médiastinale anormale. Rien à signaler par ailleurs.

Les examens de sang pratiqués le 26 novembre montrent l'absence d'anémie : 4.000.000 d'hématies, une leucocytose à 5.400 avec 78 % de polynucléaires; pas de cellules anormales sur l'hémogramme.

Sous l'influence de la pénicilline et des soins locaux, la température revient à la normale. A partir du 8 décembre, sont pratiquées des injections intraveineuses d'ypérite nitrée et des transfusions sanguines tous les deux jours. Les masses ganglionnaires régressent sensiblement, mais l'asthénie progresse. Le malade refuse la biopsie ganglionnaire, la ponction sternale et sort sur sa demande le 23 décembre.

Il revient dans le service le 3 janvier 1950, plus amaigri. Les masses ganglionnaires cervicales ont de nouveau augmenté de volume, la température est aux alentours de 38°, l'anorexie est absolue. Une anémie importante est apparue : 2.300.000 hématies, avec une leucopénie à 1.500 avec 56 polynucléaires, 28 lymphocytes, 16 monocytes. Le malade est dysphoniqué, dyspnéique. Malgré les transfusions, les extraits de foie, son état s'aggrave. Il apparaît une circulation collatérale latéro-thoracique gauche. Les ganglions continuent d'augmenter de volume sans adhérer au plan superficiel; de petites formations apparaissent sur la paroi thoracique. Le 31 janvier au soir, la température s'élève à 39° et la mort survient dans la nuit.

L'autopsie découvre une énorme masse ganglionnaire iliaque externe gauche, avec un volumineux ganglion de la taille d'une orange, d'aspect encéphaloïde à la coupe. Dans la région prévertébrale, existe tout un champ ganglionnaire hypertrophié, étendu de la région iliaque au diaphragme et adhérent aux plans voisins. Dans le médiastin, grosses adé-

nopathies de consistance assez molle. Le foie, à la coupe, est parsemé de taches claires, de la taille d'un grain de mil, dont il est criblé. La rate est énorme et présente quelques granulations blanches à sa surface. Les mêmes granulations sont retrouvées au niveau du péricarde; dans les poumons, on ne découvre que quelques petits éléments blanchâtres de la taille d'un grain de blé. Les reins sont normaux.

Les empreintes pratiquées avec les différents ganglions, le foie, la rate, montrent des nappes uniformes de lymphoblastes tumoraux de taille assez irrégulière, de protoplasme tantôt absent, tantôt extrêmement réduit; les noyaux sont richement nucléolés.

L'examen histologique de ces différents organes découvre un envahissement par des éléments leucoblastiques, tantôt indifférenciés, tantôt d'orientation lymphoblastique, mais toujours d'allure tumorale. Par endroits, les lésions sont de type infiltration diffuse; ailleurs, au contraire, elles prennent le caractère nodulaire.

Nous remercions notre Maître, le Professeur LELONG, de nous avoir confié l'étude de ce dossier.

#### OBSERVATION N° 12

L'enfant B... Jean-Jacques, né à terme après une gestation et un accouchement normaux, est bien portant jusqu'à l'âge de six mois et demi.

Le 27 novembre 1949, il est hospitalisé dans le service de notre maître, le Professeur LELONG, à l'hôpital des Enfants-Assistés, pour des troubles digestifs avec fièvre. A son entrée, on note une rhino-pharyngite, quelques sibilances dans les deux champs pulmonaires et une otite gauche confirmée par la paracentèse qui donne issue à un pus franc.

Le 7 décembre, alors que la température était redevenue normale à la suite de la paracentèse, elle s'élève de nouveau. Un écoulement purulent réapparaît au niveau de l'oreille, mais celui-ci se tarit en trois jours. Les examens ultérieurs confirmeront l'absence d'otite, aussi bien à gauche qu'à droite. La fièvre persiste, irrégulière, et à partir du 13 décembre apparaissent des signes respiratoires importants, toux impérieuse, parfois coqueluchoïde, tirage sus et sous-sternal. L'auscultation découvre des râles bulleux au niveau de la base droite.

Une légère raideur de la nuque amène à pratiquer une ponction lombaire qui retire un liquide normal.

L'examen hématologique montre l'absence d'anémie : 4.300.000 hématies, une forte leucocytose : 39.200, avec 67 % de polynucléaires, 29 lymphocytes, 3 monocytes, pas d'éléments anormaux sur l'héмограмme.

Une radiographie du thorax montre une coulée latéro-cardiaque droite, se prolongeant vers la scissure et un aspect grillagé des deux champs pulmonaires, interprété comme la traduction d'une stase vasculaire.

Le 14 décembre, pour la première fois, apparaissent des ganglions inguinaux, axillaires, cervicaux, du volume d'une lentille, mobiles. La fièvre persiste, la rate devient perceptible. Le remplacement des sulfamides et de la pénicilline par l'auroéomycine ne modifie pas l'état du petit malade. La cuti-réaction et les intra-dermo-réactions demeurent négatives. Le culot urinaire est normal.

Une nouvelle radiographie du thorax montre l'apparition de quelques petits nodules irrégulièrement disséminés. Il n'existe pas d'agglutinine froide dans le sérum.

La leucocytose s'accroît et atteint 25.000 le 20 décembre avec 59 % de polynucléaires et 41 % de lymphocytes. Le remplacement de l'auroéomycine par la streptomycine ne modifie pas la courbe thermique.

La découverte d'une matité de la base droite amène à pratiquer une ponction qui retire 1 cm<sup>3</sup> de liquide louche renfermant des polynucléaires non altérés, pas de germes. Quelques jours plus tard, cet épanchement est tari.

Pensant à la possibilité d'un abcès du cerveau, en raison de l'antécédent otitique, de l'amaigrissement, de la persistance d'une leucocytose importante, on pratique un examen du fond de l'œil, une nouvelle ponction lombaire qui n'apportent rien d'anormal.

Mais, le 27 décembre, apparaît une éruption cutanée généralisée faite de macules rouges, irrégulières. Les adénopathies augmentent nettement de volume, les ganglions de la nuque, du cou, des aisselles, des aines, des régions inguinales et sus-épitrochléennes sont tuméfiés, durs, mobiles.

Une ponction sternale permet l'étude du myélogramme suivant : 38 polynucléaires, 17 métamyélocytes, 28 myélocytes, 2 promyélocytes, 16 érythroblastes, 1 pro-érythroblastes. Ainsi, se trouve éliminé le diagnostic de leucose, un moment envisagé.

La biopsie d'un ganglion cervical montre la disparition complète de l'architecture ganglionnaire, remplacée par une prolifération homogène de cellules volumineuses à noyau clair. Il y a peu de monstruosité nucléaires, mais les mitoses sont nombreuses. Les colorations électives montrent un réseau très dense de réticuline. Ainsi, un mois après le début des troubles, est porté le diagnostic de **réticulose aiguë maligne**.

Nous résumons la suite de l'évolution : les signes pulmonaires persistent inchangés, tant au point de vue clinique que radiologique. Le foie augmente de volume, ainsi que la rate, alors que les ganglions tendent plutôt à régresser. L'éruption cutanée maculeuse, rapidement disparue, est remplacée par deux nodules rouges, violacés sur le nez et le menton. Une tuméfaction bilatérale des régions parotidiennes apparaît, ainsi qu'une ulcération gingivale et un épaississement cyanique de la conjonctive de l'angle externe de l'œil droit.

L'anémie s'accroît : 2.400.000 hématies, la leucocytose persiste à 35.000 avec 64 % de polynucléaires et absence de formes anormales sur l'hémogramme. Sur le myélogramme du 17 janvier, on note la présence de quelques cellules de type hémocytoblastique et des noyaux nus. Le squelette demeure radiologiquement normal.

Un traitement à base de testostérone et d'histidine (10 mg de testostérone tous les deux jours, plus une injection quotidienne d'histidine à 4 %, en passant de 2 à 5 cm<sup>3</sup>) est institué. La température s'abaisse progressivement. L'anémie est combattue par des perfusions sanguines veineuses lentes. La leucocytose demeure élevée à 58.000 globules blancs, le 30 janvier, avec 78 % de polynucléaires.

La mort survient le 1<sup>er</sup> février.

L'autopsie découvre de nombreux ganglions mésentériques du volume d'une noisette, durs; d'autres ganglions infiltrent le hile de la rate et le pédicule hépatique. Le foie pèse 285 g, ne présente aucune nodule ni sur sa surface, ni sur la tranche de section. La rate pèse 40 g. Les reins sont hémorragiques. Le thymus, de volume normal, est rouge violacé. Au niveau des poumons, on ne découvre pas de nodules sur la tranche de section. Pas de ganglions hilaires, mais la trachée est engainée sur toute sa hauteur par de nombreux petits ganglions.

L'examen histologique montre l'extrême diffusion des lésions. La rate, le foie, les poumons, le thymus, les surrénales, les reins, les ganglions abdominaux et péricrâniens sont le siège d'une prolifération de

cellules réticulaires, ovalaires ou arrondies, à noyau arrondi, clair, siège de nombreuses mitoses. Les monstruosités nucléaires sont exceptionnelles. Ces cellules réticulaires présentent les mêmes caractères que celles du ganglion biopsié, leur cytoplasme seulement un peu moins abondant, plus basophile.

Plusieurs particularités méritent d'être signalées : dans les reins, il semble s'agir de petits nodules évoquant des embolies métastatiques; au niveau de l'un des ganglions, la capsule sans être rompue est infiltrée d'éléments réticulaires. Les filets nerveux péritrachéaux sont englobés dans un feutrage de cellules réticulaires.

En résumé, un nourrisson de sept mois présente de la fièvre et des signes respiratoires qui ont fait penser à une coqueluche compliquée de broncho-pneumonie. Les antibiotiques restent inefficaces.

Au cours de l'évolution, apparaissent une hépatosplénomégalie, des adénopathies généralisées, des signes cutanéomuqueux. La biopsie d'un ganglion montre un aspect de prolifération réticulaire. La diffusion des lésions fait porter le diagnostic de réticulose aiguë. Une tentative de traitement par la testostérone et l'histidine amène une régression très passagère.

L'examen anatomique complet confirme la diffusion extrême du processus sans permettre d'individualiser une tumeur localisée initiale. Mais certains aspects d'infiltration lymphocytaire et l'apparence métastatique des nodules rénaux font découvrir certains aspects de réticulosarcome.

Nous remercions notre Maître, le Professeur LEMAIRE, de nous avoir permis d'utiliser cette observation.

#### OBSERVATION N° 13

M. Z..., âgé de vingt-trois ans, manœuvre, travaillant dans une usine de produits chimiques où il manipule du benzène, voit apparaître, au mois de juillet 1949, en même temps qu'une fièvre à 40°, une adénopathie inguinale droite sans modification des téguments. L'examen n'aurait montré alors aucune porte d'entrée possible.

Un traitement par la pénicilline entraîne un retour rapide de la température à la normale, une régression du volume ganglionnaire sans, cependant, que l'adénopathie disparaisse. Le malade, qui avait perdu du poids un peu auparavant, voit son état général s'améliorer : il peut reprendre son travail.

Deux mois après, au début de septembre, il se sent de nouveau fatigué, maigrit, rapidement la température s'élève de nouveau et atteint 39°. Il est alors hospitalisé dans le service du Docteur RACHET, à l'hôpital Bichat.

L'examen clinique découvre l'existence d'une adénopathie crurale droite, douloureuse, du volume d'une mandarine, sans modification de l'aspect des téguments. Il existe, en outre, de petits ganglions inguinaux bilatéraux, indolores; d'autres sont retrouvés dans les creux axillaires. Les chaînes cervicale, spinale, sous-maxillaires sont indemnes, cliniquement. Le foie et la rate sont normaux; il n'existe pas de prurit, pas de symptôme bucco-pharyngé. La radiographie du thorax est normale. La cuti-réaction est négative.

L'examen du sang donne les résultats suivants : 4.480.000 globules rouges, 12.000 globules blancs, 67 % de polynucléaires, 30 lymphocytes, 3 monocytes. La ponction sternale ne met en évidence aucune altération notable. La réaction de Paul et Bunnell est négative, ainsi que le Bordet-Wassermann. La biopsie, pratiquée au niveau de l'adénopathie rétro-crurale, ne montre qu'une hyperplasie lymphoïde de type inflammatoire, sans aucun caractère de spécificité.

Le malade reste dans le service pendant quarante jours. La température revient progressivement à la normale, l'adénopathie régresse, sans disparaître complètement. Le sujet demeure fatigué, malgré des injections répétées d'extrait de foie.

Au mois de décembre, il est hospitalisé à l'hôpital Saint-Antoine, dans le service de notre maître le Professeur LEMAIRE. C'est alors un homme pâle, très fatigué, fébrile, dont la température s'inscrit entre 39° et 40°. L'examen retrouve chez lui une adénopathie inguinale gauche, ferme, sans péri-adénite, mais surtout une adénopathie rétro-crurale, dure, volumineuse, sensible à la pression. Dans les autres territoires on ne note que de petits ganglions d'aspect assez banal. Le foie, la rate ne paraissent pas augmentés de volume; la cuti-réaction demeure négative.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants : réaction de Frei négative; pas d'anémie; leucocytose à 10.000; vitesse de sédimentation à 38-65.

Le malade sort sur sa demande, mais doit être hospitalisé de nouveau au début de janvier. Son état général s'est aggravé, la température demeure élevée. A droite, au-dessus de l'arcade crurale, existe une masse rénitente, ferme, n'adhérant pas au plan profond, ne modifiant pas l'aspect des téguments. A gauche, il existe maintenant également des adénopathies de volume moins important. Des ganglions inguinaux bilatéraux, durs, mobiles, sont aisément retrouvés.

Comme lors des autres hospitalisations, aucune porte d'entrée génitale ne peut être mise en évidence. L'examen clinique n'apporte, par ailleurs, rien de particulier. L'examen rectoscopique est négatif. L'hémogramme donne 3.810.000 globules rouges, 13.600 globules blancs, 81 polynucléaires, 1 éosinophile, 15 lymphocytes, 3 monocytes. Le séro-diagnostic à l'Eberth, para A et B, négatif. Le fond de l'œil est normal.

La biopsie pratiquée le 17 janvier au niveau d'un ganglion inguinal permet d'étudier un aspect histologique qui n'est pas absolument caractéristique. Il semble s'agir d'une adénite subaigue respectant en grande partie l'architecture folliculaire. Cependant, on note une hyperplasie anormale de la trame réticulaire, au niveau de laquelle existent des éléments réticulaires assez volumineux, sans qu'ils présentent cependant des caractères monstrueux permettant de parler de cellules de Sternberg. L'hyperplasie réticulaire s'associe à une hyperplasie des éléments lymphoïdes, mais celle-ci est beaucoup moins marquée. La capsule du ganglion est respectée. On note la présence de plasmocytes, quelques polynucléaires, notamment dans la lumière des capillaires et dans les sinus. Ces aspects se rapprocheraient le plus d'une maladie de Hodgkin dans ses formes initiales encore atypiques.

L'évolution clinique va être rapide. A partir du 20 janvier, cependant, sous l'influence apparente de la pénicilline, de la streptomycine et de l'auroéomycine, la température revient à 37°; mais, à partir du 28, une nouvelle onde fébrile se dessine, sur laquelle les antibiotiques resteront cette fois sans action. L'état général s'altère, le volume des adénopathies augmente; il n'existe aucun syndrome hémorragique.

A partir du 10 février, sont pratiquées, tous les deux jours, des injections intraveineuses d'ypérite nitrée à raison de 1,5 mg, puis de 3 mg, à chaque injection. Cette thérapeutique n'a aucune action sur la température; les adénopathies régressent à peine. Les 18, 21 et 22 mars, on tente l'application de rayons X sur les masses ganglionnaires les plus importantes. Le malade meurt le 1<sup>er</sup> avril.

Pendant cette évolution, la leucocytose n'a cessé d'augmenter, passant de 14.000 au début de janvier à 46.000 le 20 mars. Parallèlement, le taux relatif des polynucléaires s'élevait également de 88 à 96 %. On n'a jamais noté d'éosinophilie dépassant 3 %.

A partir du début de février, la formule rouge est atteinte; une anémie aux alentours de 2.000.000 s'installe, mais il n'est jamais apparu sur les lames de sang de formes anormales et le dernier myélogramme, pratiqué en janvier, était à peu près normal.

En conclusion : il s'agit vraisemblablement d'une maladie de Hodgkin à évolution subaiguë, dont la première manifestation clinique a été une adénopathie rétro-crurale. On sait que ces formes sont volontiers très malignes. Il faut, de plus, noter l'importance de la leucocytose, de la polynucléose; au contraire, l'histologie est restée peu caractéristique. Non seulement la malignité histologique et cytologique est demeurée relativement peu marquée en comparaison de l'évolution subaiguë, mais encore certaines plages de la préparation pouvaient orienter vers une affection du type lymphosarcomateux plus que vers une maladie de Hodgkin.

---



## CONCLUSIONS

---

Le polymorphisme des faits que nous venons de considérer et la difficulté, sinon l'impossibilité, de répondre à leur complexité par une terminologie exacte, se comprend si l'on se réfère à une conception d'ensemble du système réticulo-endothélial, conception aujourd'hui assez communément acceptée. Il faut garder présentes à l'esprit l'unité et la plasticité de ce système, comprenant des éléments divers par leur répartition anatomique, leur morphologie et leur spécialisation physiologique, mais destinés normalement à fonctionner synergiquement.

Cette unité est soutenue par l'origine commune : la cellule mésenchymateuse indifférenciée, sans préjuger des opinions quant à l'existence intermédiaire de cellules matricielles particulières au départ de chaque lignée sanguine.

La plasticité se marque par la conservation des potentialités multiples de la cellule embryonnaire, réalisant la « totipotence d'Oberling », ou le passage sous des incitations diverses de « l'état passif à l'état actif » (André THOMAS) :

Si on accepte, comme la plupart des auteurs actuels, l'origine réticulaire des leucoses et leur nature néoplasique, c'est-à-dire sarcomateuse en matière de conjonctif, on comprend que le processus malin, atteignant des éléments à la fois diffus, spécialisés et restés cependant solidaires, offre à nos études cliniques et histologiques une gamme de faits apparemment déroutants.

1° La prolifération maligne des éléments réticulaires fixes ou des cellules sanguines mieux différenciées nous donne les

réticuloses et les leucoses, doublement caractérisées dans leur forme pure par l'hyperplasie et la métaplasie d'un type cellulaire exclusif ou dominant.

2° Mais, comme y insiste justement MALLARMÉ dans les leucoses à cytologie maligne, l'ambiguïté cellulaire, conséquence à la fois de la néoplasie et de la plasticité du tissu atteint, rend artificielles les distinctions nosologiques précises. En cours d'évolution, pourront se développer en tous points de l'organisme des formations d'allure tumorale et des réactions de voisinage d'un type cellulaire différent, réactions témoignant de la solidarité d'éléments de même origine.

Les réactions myéloïdes et érythroblastiques, sanguines, médullaires ou même viscérales, selon les cas, pourront ainsi être la source d'erreurs d'interprétations si elles sont isolées de leur contexte clinique et anatomo-pathologique.

3° A l'autre extrémité de la chaîne des faits considérés, l'incitation cancéreuse aboutit à la formation de tumeurs malignes dans les organes hématopoïétiques, les ganglions notamment, mais aussi en tous points de l'organisme grâce à l'ubiquité du système réticulaire (sarcomes digestif, cutané, par exemple).

Ces tumeurs, à orientation cytologique variée, parfois univoque, souvent hétérogène, offrent à l'étude cytologique et histologique tous les degrés possibles de malignité, souvent d'autant plus marquée, comme dans les leucoses, que les cellules atteintes sont plus jeunes. A ces stigmates de malignité morphologique répondent, le plus souvent, des potentiels évolutifs variables expliquant la rapidité inégale des extensions régionales et des généralisations viscérales plus ou moins étendues.

4° Dans certains cas, pour des raisons inconnues, les sarcomes localisés ou étendus, s'accompagnent plus ou moins rapidement d'une image sanguine ou médullaire de type leucosique, soulevant le problème d'un envahissement secondaire ou d'une métaplasie contemporaine.

La première hypothèse ne peut être défendue que dans un très petit nombre de cas où, en même temps qu'est découverte une tumeur localisée, nos moyens complémentaires d'enquête

affirment l'intégrité de l'ensemble des organes hématopoïétiques, du sang et de la moelle osseuse, avec les réserves que comporte l'insuffisance actuelle de ces moyens d'enquête.

Très souvent, au contraire, la rapidité évolutive est telle que la maladie paraît flamber, sur le plan local et général à la fois, ainsi que nous le voyons dans de nombreuses observations.

Les leucosarcomatoses répondent à ces faits sans posséder d'autre autonomie, nous semble-t-il, que la malignité extrême de leurs caractères cliniques, cytologiques et histologiques d'ailleurs parfois dissociés.

A ce point de vue, elles peuvent être isolées par l'association des caractères généraux des leucoses aiguës les plus évolutives et des caractères locaux des sarcomes les mieux caractérisés. Les arguments apportés par de nombreux auteurs, pour leur décrire des cellules sanguines particulières, ne reposent que sur l'observation limitée de quelques cas et ne tiennent pas compte de cette ambiguïté cellulaire retrouvée dans les formations tumorales des leucoses aiguës, d'évolution d'emblée classique.

Si certaines observations permettent de penser à une fixation première du processus sarcomateux dans un organe donné, avec envahissement secondaire, selon le mode métastatique, des organes hématopoïétiques et du sang, d'autres, au contraire, nous offrent l'exemple d'évolution apparemment simultanée de croissances tumorales localisées et d'hyperplasies diffuses. Or, nos méthodes cytologiques et histologiques actuelles ne nous permettent pas d'opposer des cellules malignes, nées par hyperplasie et métaplasie locales, et des cellules malignes proliférant après métastase venue de tissus homologues.

Rien ne s'oppose, sur le plan de la pathologie humaine, à la possibilité de l'association des deux processus sous l'influence de facteurs étiologiques, uniques ou multiples, comme la pathologie expérimentale nous en apporte des exemples.

5° Nous voyons, en effet, chez l'animal, le même agent pathogène (virus, corps chimiques, cellules tumorales ou leucosiques selon les cas) être capable d'engendrer des tumeurs,

des leucoses, des associations, non seulement selon le mode d'entrée dans l'organisme, mais encore selon des particularités de terrain, dont l'étude demeure à peine ébauchée.

Des leucoses authentiques ont un point de départ localisé, alors que des migrations cellulaires, partant d'un point précis, aboutissent à des métastases prenant les caractères hyperplasiques.

6° Du point de vue humain, notre ignorance étiologique limite nos conclusions. Nous savons, cependant, qu'une même cause, toxique par exemple, peut selon les cas engendrer une leucocytose, une leucopénie ou une agranulocytose, une pancytopenie, une hyperplasie leucémoïde compensatrice pouvant aboutir à une leucose caractérisée.

Il en est ainsi dans certains cas d'intoxication par le benzol et le même agent toxique a pu, dans une observation de BOUSSER, NEYDE et FAVRE, trois ans et demi après l'arrêt de l'intoxication, mais alors que persistait une benzolémie anormale, aboutir à la constitution d'un réticulolymphosarcome sus-pancréatique.

7° La radiothérapie apparaît comme un des facteurs de perturbations capable, à côté de succès répétés et prolongés, d'accroître la malignité locale et d'être à la source de flambées évolutives et de généralisation, avec des variantes de fréquence et de gravité, selon le type cellulaire prédominant et le degré de malignité.

On peut imaginer que d'autres perturbations, humorales, endocriniennes, métaboliques, encore ignorées, peuvent également conditionner des évolutions différentes, conférant à chaque cas une sorte de génie évolutif propre, dont on a l'impression qu'il existe spontanément d'emblée lorsqu'il n'est pas sollicité par des interventions extérieures, d'ordre chimique ou physique, par exemple.

8° Cependant, en demeurant dans les domaines de l'étude clinique, cytologique et histologique, nous pouvons, en confrontant les données de l'hémogramme, du myélogramme et des ponctions d'organes, découvrir à chaque cas une orientation morphologique et un degré de malignité et de diffusion propres,

tout en nous rappelant l'insuffisance fréquente de ces critères, sur laquelle nous avons précédemment insisté.

Le polymorphisme des faits ne doit pas cependant conduire à la multiplication des termes, qui tend à faire perdre de vue les données fondamentales.

Les difficultés de classification, en matière d'hémopathies malignes, et encore plus de leucoses tumorales, sont augmentées par la rareté du groupement des quatre conditions nécessaires à l'établissement d'un cadre nosologique exact :

- identification du type cellulaire prédominant,
- homogénéité des aspects sanguin et médullaire,
- homogénéité des aspects viscéraux,
- constance du type cellulaire en cours d'évolution.

Au maximum, chaque cas un peu complexe pourrait donner lieu à l'isolement et à la description d'une nouvelle maladie. Mais, là ne doit pas être le but de nos études cytologiques et histologiques.

Il doit être, devant une atteinte du système hématopoïétique, de s'efforcer d'en préciser le caractère, encore localisé ou non, l'orientation cellulaire dominante, le degré de malignité, toutes considérations entrant en ligne de compte dans les *conclusions thérapeutiques*.

Celles-ci nous paraissent dominées par trois ordres de faits :

A. L'existence d'un sarcome localisé implique la mise en œuvre de la radiothérapie destructive, si toutes les enquêtes complémentaires laissent espérer l'absence de généralisation et, surtout, l'intégrité de la moelle et du sang.

Au même titre que dans la maladie de Hodgkin, de très rares observations, rapportant des survies prolongées à la suite d'une action thérapeutique précoce et intense, justifient une telle attitude, même en sachant le risque ultérieur d'un retentissement sanguin des rayons X eux-mêmes.

Mais souvent, dès le premier examen, des éléments anormaux doivent faire écarter la radiothérapie, dans la crainte de hâter l'évolution d'un processus d'ordre diffus, dont le sarcome peut n'être qu'une expression locale plus marquée.

B. Quand l'association tumeurs et leucémie est réalisée, une double orientation thérapeutique nous est proposée :

a) Comme les autres leucémies, les leucosarcomatoses relèvent des transfusions sanguines et des antibiotiques; les substances chimiques, tels que les antagonistes de l'acide folique, aminoptérine notamment, agiront suivant leur modalité et leur inconstance habituelles;

b) Par leur siège, leur volume et les conséquences qu'elles entraînent (phénomènes occlusifs, compression médiastinale, névralgies), les tumeurs peuvent passer au premier rang des préoccupations du médecin. Il faut alors ne pas reculer devant les risques d'aggravation sanguine et tenter de petites doses de radiothérapie, sous couvert naturellement des transfusions répétées, ou, mieux encore dans ces cas, des injections intra-veineuses de petites quantités d'ypérite nitrée, dont l'action transitoire sur le volume des masses tumorales a nettement soulagé le malade de notre observation n° 9.

A des affections malignes, échappant encore à toute thérapeutique radicale, il faut adapter les traitements symptomatiques à chaque cas particulier, en acceptant de courir des risques immédiats.

Vu, le Doyen :  
BINET

Vu, le Président de Thèse :  
LEMAIRE

Vu et Permis d'imprimer,  
le Recteur de l'Académie de Paris :  
SARRAILH

## BIBLIOGRAPHIE

---

- ALBOT et WEIL (J.). — Réticulosarcome ou réticulose néoplasique maligne. (*Nutrition*, p. 37, 1938.)
- ANDERSON (R.-C.). — Leucémie familiale. Rapport de cinq cas. (*Am. Journ. of Dis. of Children*, t. 81, n° 3, mars 1951, p. 313.)
- ARAN. — Sur une forme particulière et encore peu connue du cancer de la dure-mère et des os du crâne (cancer vert — chlorome). (*Arch. Générale de Méd.*, IV, p. 385, 1854.)
- AUBERTIN (Charles). — Articles leucosarcomatose et chlorome. (*Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, vol. Le Sang, bibliographie.)
- AUBERTIN (Charles). — Le chlorome. (*Le Monde Médical*, 15 janvier 1929, n° 741, p. 33.)
- BACKER (J. DE) et LAWRENCE (J.-H.). — L'association de la leucémie à la polycythémie vraie. (*Presse Médicale*, 1951, 59, n° 23, p. 461.)
- BÉNAZET, LANGUILLON, RAOULT. — Leucosarcomatose histioplasmoblastique. (*Le Sang*, n° 7, 1951, p. 592.)
- BERNARD (Jean). — Les maladies du sang. 1 vol., Paris, 1948.
- BERNARD (J.). — Etats leucémoïdes et tuméfaction osseuse provoqués chez le singe par les injections intramédullaires de goudron. (*Le Sang*, p. 790, 9, 1935.)
- BERTOYE, ROMAGNU et PAVIOT. — Leucémie aiguë à forme de tumeurs rénales chez une enfant de trois ans. (*Lyon Médical*, 182, 1948, p. 341.)
- BESSIS (M.). — Etudes sur la cellule réticulaire normale et pathologique. (*Revue d'Hématologie*, p. 339, t. 2, n° 3, 1947.)

- Contribution à l'étude de la cytologie sanguine. (*Revue d'Hématologie*, p. 45, t. 1, n° 1, 1946.)
- Cytologie sanguine normale et pathologique. Paris, 1948, 1 vol.
- BOIDIN, BOUSSER et DELZANT. — Un cas de réticulose leucémique. (*Le Sang*, 15, n° 6, 1943-1943.)
- BOULENGER. — La réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne. (*Thèse*, Paris, 1941, bibliographie.)
- BOUSSER (J.), NEYDE (R.) et FABRE (A.). — Un cas d'hémopathie benzoïque très retardée à type de lymphosarcomatose. (*Bull. et Mém. S. M. H. P.*, 28 novembre 1947, p. 1000.)
- BRULÉ, HILFMAND, ANDOLY. — Etat leucémique aigu avec hémogramme et myélogramme normaux. (*Bull. et Mém. S. M. H. P.*, 28 mars 1941, p. 354.)
- BRUCE (K.), WISEMAN (M.-D.). — Is Leukemia a disease of the ret. endothelial system ? (*Blood*, III, n° 8, p. 867.)
- BUISINE (A.) et HENNINOT (F.). — Leucose aiguë chez un enfant de huit ans; survie exceptionnelle de vingt mois. (*Sté Méd. et Anat. Clin. de Lille*, décembre 1950.)
- CAPRÉ. — Considérations sur un cas d'hyperplasie du S.R.E. à type de lymphosarcome avec image leucémo-myéloïde atypique vraisemblablement secondaire. (*Hemat. Arch.*, 31, 1, p. 85, 1948.)
- CAZAL (P.). — La réticulose histio-monocytaire. Paris, 1946, 1 vol., Masson, bibliographie.
- CHEVALLIER (Paul). — Sur la terminologie des leucoses et des affections frontières : les odoleucoses. (*Le Sang*, p. 587, n° 9, 1942-1943.)
- Un cas de leucose adénomégalyque à début inguinal et à évolution aiguë. (*Le Sang*, p. 328, t. 6, 1932.)
- CHEVALLIER (P.), BLECHMAN (G.), LÉVY et MONTLAUR. — Leucose tumorale aiguë particulière. (*Sté Fr. Hématol.*, 10 décembre 1936.)
- CHURG (J.) et GORDON (A.-J.). — Myélome multiple. Lésions du système hématopoïétique extra-osseux. (*Am. J. Clin. Pathol.*, 20, 10, 936, octobre 1950.)

- COCHEZ (P.), GLAUNES (J.-P.) et DURAND (A.). — Tumeurs osseuses et leucose aiguë monocyttaire. (*Paris Médical*, p. 501, 23 septembre 1950.)
- COOPER et WATKINS (C.-H.). — An evolution of sternal aspiration as an aid in diagnosis of the malignant lymphomato. (*Blood*, vol. IV, n° 5, p. 534, mai 1949.)
- CROIZAT (P.), REVOL et GUINET (P.). — Contribution à l'étude des hémopathies complexes à polymorphisme régional. (*Le Journal Méd. de Lyon*, p. 525, 1944.)
- CROIZAT (P.), REVOL (L.), PAPILLON (J.), PINET et BUSSY. — Essai de traitement des leucoses aiguës par réinjection au malade de son propre sang irradié par rayons X. (*Sté Fr. Hématologie*, 21 juin 1951.)
- DAMESHEK and collab. — Chemotherapy of Leukemias and Leukosarcoma. New York, 1949, 1 vol.
- DAUSSET (J.). — Essai de différenciation des diverses variétés de leucémie aiguë par l'examen du sang et de la moelle à l'état frais. (*Le Sang*, n° 7, 1950, p. 610.)
- DEBRÉ-LAMY et THIEFFRY. — Sur la leucose aiguë de l'enfance. (*Arch. Fr. de Pédiatrie*, t. III, n° 2, p. 113, 1946.)
- DEBRÉ, MILHIT, LAMY et FOUQUET. — Les leucoses et les leucémies de l'enfance. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 657, 1939.)
- DEGOS (R.), LORTAT-JACOB (E.), MALLARMÉ (J.) et SAUVAN (R.). — Réticulose à mastocytes cutané-viscérale. (*Sté Fr. de Dermatologie et Syphiligraphie*, 5 juin 1951.)
- DE GRAILLY, LACHAPELLE, FAURE, LÉGER et BIRABEN. — A propos de quatre observations de leucosarcomatose de type Sternberg. (*B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 67, 3, 4, p. 133-134, janvier-février 1951.)
- DELARUE (Jacques). — Le problème biologique du cancer. Paris, 1947.
- DE LAVERGNE, ABEL et DEBENEDETTI. — Tumeur du médiastin antérieur à type clinique de leucémie aiguë. (*Bull. et Mém. S. M. H. P.*, 20 février 1930, p. 169.)
- DEROT (M.), GOURY-LAFFONT, ARTHUYS et LAGRUE (G.). — Considérations sur un cas de mycosis fongoïde et un cas de réticulo-

endothéliose maligne. Essai de traitement par exsanguino-transfusion et A.C.T.H. (*B. M. S. M. H. P.*, nos 7-8, 1951, p. 253.)

DESAIVE (P.) et collab. — Les tumeurs du médiastin. (*Rapport du Congrès de l'Association Belge de Chirurgie*, 11 juin 1949.)

DOUB and HARTMAN. — Lymphocytic-myelocytic and monocytic neoplasms. (*J. A. M. A.*, 1935, vol. 105, p. 942.)

DREYFUS, BERNARD. — Maladie de Hodgkin et réticulosarcomatose. (*Le Sang*, p. 316, 1948, n° 5.)

— Considérations critiques sur la réticulose. (*Revue d'Hématologie*, p. 58, n° 1, 1949.)

DREYFUS et ANDRÉ (R.). — Le diagnostic précoce des sarcomes des organes lymphoïdes. (*Revue d'Hématologie*, t. 5, n° 1, 1950, p. 57.)

DREYFUS (B.) et MILLIEZ (P.). — Sur les aspects anatomo-cliniques des leucémies secondaires à des sarcomes lymphoïdes. (*Sem. Hôp. Paris*, 30 novembre 1949, p. 3674.)

DUSTIN (A.-P.) et WEIL (O.). — La réticulose syncytiale, forme particulière de réticulo-endothéliose avec anémie grave. (*Le Sang*, n° 1, p. 1, 1936, bibliographie.)

DUVOIR (M.), POUPEAU (G.), DELILLE et LINDER. — Réticulose métaplasique maligne et leucose aiguë terminale. (*Bull. et Mém. S. M. H. P.*, mars 1942, p. 139.)

ENGELBRETH-HOLM (J.). — Is it possible to transmit or accelerate the development of mouse leukemia by tissue extracts ? (*Blood*, III, n° 8, p. 862, août 1948.)

— Leukemia in animals. Londres, 1942, 1 vol., bibliographie.

EVANS et LEUCUTIA. — La nature néoplasique de la leucémie lymphatique et ses relations avec les lymphosarcomes. (*Am. J. of Clinical Investigations*.)

EVEN (R.), VIBERT (J.), COLBERT (J.). — Leucosarcomatose de Sternberg. (*Paris Médical*, 4 mars 1950, p. 139.)

FABRE (J.), BOUISSOU (H.), PAILLONCY (R.). — Les réticulosarcomes ganglionnaires. (*Toulouse Médical*, p. 167, avril 1950.)

FERRATA. — Le emopatie, vol. II, Milan, 1933, bibliographie.

FERRATA (A.) et STORTI (E.). — Chloroma, le malattie del sangue, 1 vol., Milan, 1946.

FÈVRE. — Leucémie manifestée par une tumeur du menton chez un nourrisson de deux mois. (*Sté Péd. de Paris*, 19 décembre 1945.)

FIESSINGER (N.), GAULTIER (M.) et LAUR (P.-M.). — Sarcomatose lymphatique avec généralisation sanguine. (*Ann. de Médecine*, p. 497, t. 42, n° 4, novembre 1937.)

FIESSINGER, TIFFENAU, LAUR et DEPREZ. — Sur un cas de chloromyélose. (*Bull. et Mém. S. M. H. P.*, 26 novembre 1943, p. 432.)

FONTAN (A.), VERGER (P.), BENTEGEAT, MARCHAND et CARLES. — Leucose aiguë aleucémique, avec tumeurs osseuses multiples chez un nourrisson de neuf mois. (*Sté de Méd. Infantile de Bordeaux et du Sud-Ouest*, p. 438, 2 juin 1948.)

FLASHMAN (D.-H.) and LEOPOLD. — Leukosarkoma. (*Am. Journal of Med. Sciences*, n° 177, 1929, p. 651.)

FOULON (Paul) et DESCLAUX (Pierre). — A propos d'un cas de chlorome ayant débuté par des troubles paralytiques. (*Le Sang*, p. 687, n° 6, 1939.)

GÉLIN (G.) et LÉVY (G.). — Myélome à cellules de Moh. (*B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 17 novembre 1950.)

GIRAUD (P.), MEESTRAGGI (P.) et MANGIAPAN (T.). — Plasmocytome costal chez un nourrisson d'un mois. (*Sté de Pédiatrie de la Région Provençale*, 24 juin 1951.)

GLAUNES (J.-P.), DRIEUX (H.), DELAHAYE et LACAPÈRE (J.). — Un cas de réticulo-myélo-sarcomatose. (*Le Sang*, p. 553, n° 6, 1950.)

GOODMAN and LALLA IVERSON. — Chloroma : a clinico-pathologic study of two cases. (*The Am. J. of Med. Sciences*, vol. 211, n° 1, p. 205, 1946.)

DE GRACIANSKY (P.) et PARAF (A.). — Les corrélations médullo-sanguines dans les hématodermies. (*Sem. Hôp. Paris*, n° 44, 14 juin 1950, p. 2112.)

— Les hématodermies. Paris, 1 vol., Masson, 1949, bibliographie.

GRUMBACH (R.) et LÉVY (F.-M.). — Contribution à l'étude des leucoses aiguës à tumeurs. (*Le Sang*, p. 135, n° 3, 1948, bibliographie.)

- GUÉRIN (M. et P.). — Les tumeurs lymphoïdes de la poule. (*Bull. du Cancer*, 1949, t. 36, p. 199.)
- GUÉRIN (Maurice). — Nouvelles recherches sur la transmissibilité des réticulo-endothélioses de souris. (*Association Française pour l'Etude du Cancer*, p. 190, n° 3, 1949.)
- Recherches expérimentales sur les leucémies et les tumeurs du système réticulo-endothélial. (*Revue Hématologie*, t. 2, n° 1, 1947, p. 13.)
- GUMP, HESTER et LOHR. — Monocytic chloroma. (*Arch. of Ophthalmolog.*, 16, 1936, p. 931.)
- HANNS, ISRAEL et SACREZ. — Sarcome lymphoblastique avec image sanguine de leuc. myéloïde. (*Sté de Méd. du Bas-Rhin*, 22 juillet 1933.)
- HAUSWIRTH, ROSENOW et LANSMAN. — Lymphosarcome se terminant en leucémie lymphoïde. (*Acta Haematologica*, 1, 1, p. 45, 1948.)
- HUGONOT et SOHIER. — La lymphosarcomatose de Kundrat. A propos d'un cas de lymphosarcomatose cervico-médiastinale. (*Annales de Médecine*, oct. 1936, n° 3, p. 187.)
- HUGUENIN (R.), DELARUE (J.), SARACINO (R.). — Lymphosarcomes et cryptoleucémies. (*Gaz. Méd. de France*, p. 531, septembre 1941.)
- HUGUENIN (R.), MARZA et GILLET. — Poussée évolutive aiguë mortelle d'un lymphosarcome de structure complexe. (*Ann. Anat. Path.*, p. 765, 1939-1940.)
- ISAAC (S.-R.). — Lymphosarcoma cell Leukemia. (*Annals of Internal Med.*, 1937, vol. II, p. 657.)
- JANBON (M.) et BERTRAND. — Lymphosarcome leucémique. Efficacité remarquable mais transitoire de l'ypérite nitrée. (*Le Sang*, n° 8, p. 491, 1949.)
- JANBON (M.), BERTRAND (L.) et IZARN (P.). — Lymphosarcomatose mésentéro-péritonéale. Etude anatomique. (*Le Sang*, n° 7, p. 510, 1948.)
- JOYEUX (R.). — Réticulo-histiocytose du carrefour duodéno-vésiculaire. (*Soc. Sc. Méd. et Biologique de Montpellier*, 26 mai 1950.)

- KANDEL (E.). — Review of the litterature from 1926 to 1936 and report of three cases. (*Arch. of Int. Med.*, 59, p. 691, 1937, bibliographie.)
- KATO et BRUNSCHWIG. — Leuc. lymphatique développée après irradiation d'un lymphosarcome. (*Sté Méd. du Bas-Rhin*, 22 juillet 1933.)
- LANGLOIS. — Etude anatomo-clinique du chlorome à propos d'une observation. (*Thèse*, Paris, 1947, bibliographie.)
- LAYANI (F.), ASCHKENASY (A.) et SICOT (L.). — Un cas de leucémie aiguë avec localisation tumorale simulant un cancer du rectum. (*Bull. et Mém. S. M. H. P.*, 7 mars 1947, p. 160.)
- LECÈNE. — Un cas de chlorome avec leucémie aiguë. (*Bull. et Mém. S. M. H. P.*, 54, 1930, p. 1231.)
- LÉGER (H.) et DUBREUIL (J.). — Leucémie aiguë à forme leucosarcomateuse. (*Sté Anatomo-Clinique de Bordeaux*, 28 novembre 1949.)
- LÉGER (H.) et PÈNE (P.). — Lymphosarcomatose avec atteinte de la moelle sternale et formule sanguine normale. (*Sté Anat.-Clin. de Bordeaux*, mai 1951.)
- LEMAIRE (A.), MALLARMÉ (J.) et DEBRAY (J.). — Le lymphocytome généralisé. (*Le Sang*, p. 548, 1949, n° 9.)
- LESNÉ, HÉRAUT et STIEFFE. — Un cas de leucoblastose chez le nourrisson. (*Sté de Pédiatrie*, 15 novembre 1927.)
- LOUET. — La leucosarcomatose. Etude anatomo-clinique. (*Thèse*, Paris, 1925, bibliographie.)
- MADON. — Un cas de chlorome lymphoïde. (*La Pediatria del Medico-Pratico*, vol. III, n° 12, décembre 1928, p. 474.)
- MAGRASSI (F.). — Les leucémies humaines dans le cadre des maladies infectieuses conditionnées à virus. (*1<sup>er</sup> Congrès International de Médecine Interne*, Paris, 1950.)
- MALLARMÉ (J.). — Etude d'ensemble des leucoses humaines dites aiguës. (*Rev. Hématologie*, n° 1, 1947.)
- MALLARMÉ (J.) et BOUREL. — Cortisone et A.C.T.H. dans le traitement des hémopathies. (*Rapports aux Journées Méditerranéennes de Transfusion Sanguine et de Recherches Hématologiques*, 11, 13 mai 1951.)

- MARCHAL (G.). — Sur trois cas de leucoses à plasmocytes. (*Sem. Hôp. Paris*, n° 81, 2 novembre 1951.)
- MARCHAL (G.), DUHAMEL, NORY et BOUSOVET. — Sur un cas de myélome multiple des os avec eucose à plasmocytes et altérations sanguines caractéristiques. (*Le Sang*, n° 3, 1951, p. 192.)
- MARCHAL, LOTTE et DAVY. — Myélome multiple des os terminé par une leucémie plasmocytomyélocytaire aiguë. (*Le Sang*, n° 8, 1944-1945.)
- MARIE (J.), FROYEZ (R.), SÉE (G.), CRUCIANI. — Syndrome rhumatismal sub-chronique avec leucoblastose médullaire (*Sté de Pédiatrie*, 21 novembre 1950.)
- MARIE (Julien), SÉE (G.), SERINGE (P.). — Lymphosarcome du menton. Leucose aiguë terminale deux ans après le début. (*Bull. et Mém. S. M. H. P.*, 10 janvier 1947, p. 6.)
- MARIE (Julien), BERNARD (J.), SLEFT (J.) et CRUCIANI. — Essai de traitement des leucoses aiguës de l'enfant par l'association aminoptérine-cortisone. (*Bull. et Mém. S. M. H. P.*, 4 mai 1951, p. 621.)
- MARQUÉZY (R.-A.) et ROYER (P.). — La leucose aiguë dans la première année de la vie. (*Le Nourrisson*, p. 113, n° 4, juillet-août 1948.)
- MARQUÉZY (R.-A.), BACH (C.), CHRISTOL et BOUVATTIER. — Leucose aiguë à tumeurs multiples avec manifestations rénales prédominantes chez un enfant de six ans. (*Bull. et Mém. S. M. H. P.*, 12 octobre 1951.)
- MARTI (Jacqueline). — Les réticulosarcomes gastro-intestinaux. Essai sur les réticulosarcomes en général. (*Thèse*, Paris, 1950.)
- MAZZA, BIANCHI, HEINDENRICK et PRINI. — Considérations sur un cas de leuc. aiguë. Leucosarcomatose de Sternberg. (*Bol. del Institute de Clinica Guirurgica*, 1939, n° 38.)
- MILLIEZ (P.) et MALLARMÉ (J.). — Leucose à plasmocytes. Confrontation avec la maladie de Kahler et la leucose leucoblastique. (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, p. 1, n° 18, 6 mars 1949.)
- MOSINGER (M.). — Effets exercés par la ricine sur des sarcomes fusocellulaires transplantés du rat. (*Ac. de Médecine*, 9 janvier 1951.)

- MOUQUIN, MACREZ et BASTIN. — Un cas de leucosarcomatose de Sternberg à type de tumeur médiastinale radiosensible. Diagnostic précoce au stade préleucémique grâce à la ponction sternale. (*Bull. et Mém. S. M. H. P.*, 1945, p. 41.)
- OBERLING (Ch.) et GUÉRIN (M.). — Les réticuloses et les réticulo-endothélioses. Etude anatomo-clinique et expérimentale. (*Le Sang*, 8, p. 892, 1934.)
- OBERLING (Ch.), GUÉRIN (M.) et LACOUR (Mme). — Production de leucémies par inoculations intra-embryonnaires d'un chloromyelome du rat. (*Sté de Biologie*, p. 352, séance du 26 mars 1949.)
- ORRICO (J.). — Leucose sarcoïde médiastinale aleucémique à hémocytoblastes d'évolution chronique. (*Arch. Méd. des Enfants*, XXXI, p. 729, 1928.)
- PAGNIEZ (P.), COSTE (F.) et RAVINA (A.). — Leucémie myéloïde traitée avec succès par l'irradiation et compliquée secondairement de chlorome. (*Annales de Médecine*, 1924, XVI, p. 416.)
- PAISSEAU (G.), FERROIR (J.), GAUTIER (J.). — Leucose aiguë avec tumeur osseuse. Leucopénie et agranulocytose. (*Bull. et Mém. S. M. H. P.*, 8 juillet 1938, p. 1311.)
- PINEY (A.), MALLARMÉ (J.) et ROSS (M.-S.). — The Bonemarrow in hutchinson's syndrome. (*The Journal of Clinical Pathology*, august 1950, vol. 3, n° 3, p. 230.)
- POINSO et CARCASSONNE. — Syndrome médiastinal et localisations anormales au début d'une leucose aiguë. (*Sté Fr. d'Hématologie*, 5 novembre 1936.)
- ROULET. — Nouvelle contribution à la connaissance des réticulosarcomes des organes lymphoïdes. (*Virchow Archiv*, vol. CCLXXXVI, fasc. 3, p. 702, 1932.)
- ROUSSY (G.) et GUÉRIN (M.). — Un cas de chlorome transplantable du rat. (*Bull. Ass. Fr. du Cancer*, p. 29 à 42, 1942.)
- Les enseignements tirés de l'étude expérimentale des leucémies et des tumeurs du système hématopoïétique. (*Presse Médicale*, 11 juillet 1942.)
- RUYSCK (R. DE). — Les leucémies expérimentales. (*Thèse*, Lille, 1949.)

- SÉZARY. — Classification des réticulo-endothélioses. (*Presse Médicale*, 21 juin 1941.)
- STERNBERG (C.). — Zur Kenntniss des chloroms. (*Beitrag zum Path. Anat.*, 37, p. 437, 1905.)
- Uber Leukosarcomatose. (*Wien. Kl. Woch.*, 1908.)
- STORTI (E.). — La leucémie myéloïde chez la souris. (*Paris Médical*, p. 97, 7 août 1937, n° 32.)
- TAGE STRUNGE. — La ponction des ganglions lymphatiques. 1 vol., Paris, 1944.
- TAPIE (J.), LAPORTE (J.), GONTIER et MOREAU. — Maladie de Kahler avec destruction ostéolytique d'un seul arc costal. (Supplément à la *Semaine des Hôp.*, n° 77, 18 octobre 1951.)
- THOMAS (A.). — Conception du système réticulo-histiocytaire : la régulation de l'état histiocytaire et la spécificité cellulaire. (*Rev. d'Hématologie*, p. 41, t. 4, n° 4, 1949.)
- TROISIER (J.). — Etude expérimentale de la sarcomatose spontanée des poules. (*Bull. Ass. Fr. pour l'Etude du Cancer*.)
- TSEVRENIS (H.). — Les leucoses à cytologie maligne. (*Thèse*, Paris, 1947, bibliographie.)
- UNDRITZ. — Monoblastome dans la leucémie à monoblastes. (*Annales Paediatrica*, 1948, vol. 171, p. 16.)
- VARADI (St.). — Réticulosarcome leucémique. (*Le Sang*, p. 1, n° 1, 1939.)
- VASILIU (T.). — Considérations nosologiques et hématologiques pour servir à la discussion de la nomenclature en hématologie. (*Le Sang*, n° 3, 1950, p. 290.)
- VERNANT (P.). — La maladie myélomateuse. (*La France Médicale*, n° 8, août 1951.)
- WALLBACH (G.). — Recherches sur la leucémie des poules. (*Le Sang*, 9, n° 5, p. 445, 1935.)
- WEIL (P.-E.), ISCH-WALL et BERTRAND. — Un cas de chlorome avec leucose aiguë. (*Bull. Mém. S. M. H. P.*, p. 1231, 4 juillet 1930.)
- WEILL (J.) et MOTTET. — Les réticulosarcomes de la moelle osseuse. (*Gaz. Hôp.*, 30 septembre 1933, n° 78, p. 1401.)

WEIL (P.-E.), PERLES (S.) et FOUREST. — Un cas de réticulosarcome leucémique. (*Le Sang*, p. 60, n° 9, 1939.)

WHITBY and BRITTON. — Disorders of the blood. London, 1946.

WINTROBE (M.). — Clinical Hematology, 1 vol., 1946.

— Etat actuel de nos connaissances sur la nature et le traitement des leucémies et des hémopathies voisines. (*Revue d'Hématologie*, 4, p. 593, 1949.)

WORMS (R.), PEQUIGNOT (H.), ISRAEL (L.). — Dermatoses exfoliantes généralisées au cours d'un réticulosarcome ganglionnaire de l'aiselle. Disparition rapide et complète des lésions cutanées après exérèse de la tumeur. (*B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, nos 9-10, 1951, p. 343.)

